

流動層造粒における粒子成長の解析とそのモデリング

Analysis and Modeling of Granule Growth in Fluidized Bed Granulation

林 健太郎

Kentaro HAYASHI

シオノギファーマ株式会社 技術開発本部 生産技術部 製剤部門

Formulation Development, Production Technology Department, Technology Development Division,
Shionogi Pharma Co., Ltd.

■要旨

本研究では、流動層造粒法の生産スケールでの実験結果、離散要素法 (DEM) と数値流体力学 (CFD) の連成による粒子運動解析、さらに新規に開発したポピュレーションバランスモデル (PBM) により、粒子の凝集・解砕現象とプロセスパラメータとの関係を解明することを目的に基礎的研究を行った。PAT ツールによる粒子径測定結果から、造粒の急激な成長開始点およびその終了点が試料の可塑限界値に一致することを見出した。さらに、流動層造粒・乾燥工程中の粒子径推移を解明するために、DEM-CFD 連成解析から導出した粒子の衝突頻度関数を実装することにより、プロセスパラメータを考慮した新規 PBM を提案した。本 PBM により算出した粒度分布は、実際のプロセスと同程度に長い時間範囲において、生産スケールの実測値と極めて高い精度で一致した。さらに、本 PBM により、異なる運転条件においても粒度分布の時間変化を予測することができた。

■Abstract

In this study, a novel population balance model (PBM) included process parameters of fluidized bed granulation was proposed based on the experimental results at the production scale and the particle collision analysis with discrete element method and computational fluid dynamics (DEM-CFD) coupling in order to investigate the relationship between granule growth phenomenon and process parameters. It was clarified that the start and end points of the rapid granule growth in the fluidized bed granulation coincided the moisture content at the plastic limit. A novel PBM taking process parameters into consideration was proposed by implementing the collision frequency function derived from DEM-CFD coupling to reveal the changes in particle size during fluidized bed granulation including drying process. The particle size distributions calculated using the PBM agreed extremely well with the actual values at the actual production and process time scales. This PBM can also predict the changes in particle size distribution under various operating conditions.

1 はじめに

近年の医薬品製剤開発において浸透してきた Quality by Design (QbD)¹⁾、あるいは、革新的製造技術として注目されている連続生産を実現するためには、従来のベテラン作業員による勘と経験に基づく

運用から、Process Analytical Technology (PAT) を活用した科学的な工程理解に基づく運用へとアプローチを転換することが重要である²⁾。PAT ツールの進歩により、製造プロセスの可視化が飛躍的に発展するとともに、製造中のリアルタイム制御と品質保証が可能となった。しかし、製造工程の科学的理解を深

■ **Keywords** ■ process analytical technology, population balance model, DEM-CFD coupling, fluidized bed granulation, moisture content

めるためには、高精度の測定機器を用いて工程をモニタリングするだけでは不十分であり、PAT ツールにより取得した工程データを活用・解析する手法の開発が求められている。

流動層造粒法は、他の造粒法と比較して良質な造粒物が得られるだけでなく、原料の混合や造粒、乾燥など複数の工程を同一の密閉容器内で行うことができるため、工程数削減、交叉汚染防止ならびに GMP の観点からも医薬品製造に適している。流動層造粒工程の製造方法を設定する際においても、工程理解を深めるためには、PAT ツールにより収集したデータを数値解析・モデリングすることが必要不可欠である。しかしながら、造粒は多くの素過程からなるため、装置内で起こっている現象は極めて複雑であり、特に生産スケールでの設備において、プロセスパラメータが粒子径推移に与える影響や粒子成長の現象そのものについて十分に理解されているとは言い難く、数値解析による検討もほとんどなされていない。

そこで本研究では、流動層造粒法の生産スケールでの実験結果、離散要素法 (DEM) と数値流体力学 (CFD) の連成による粒子運動解析、さらに新規に開発したポピュレーションバランスモデル (PBM) により、粒子の凝集・解砕現象とプロセスパラメータとの関係を解明することを目的に基礎的研究を行った。なお本稿では、筆者の学位論文を基に整理・再構成して要点を報告する。

2 オンライン粒子測定装置を用いた流動層造粒機構の解析

医薬品製剤の製造における造粒の目的は、顆粒剤と錠剤では異なり、前者では付着性、飛散性の防止、含量均一性の向上、服用のしやすさなどを主な目的とするのに対し、後者では流動性の向上、圧縮性の向上を主な目的としている³⁾。特に顆粒剤の場合、造粒物の粒子径は、直接、大きさや形状などの外観を決定するだけでなく、その後工程の充填・包装工程での製造性や服用性にも大きな影響を与える。そのため、その粒

子径推移を理解し制御することは、品質リスクを軽減する上で極めて重要である。

医薬品製造で汎用される流動層造粒法では、精製水を結合液として用いた場合、最終製品の組成を変えることなく造粒の進行状況に合わせて加水量を任意に調整できるため、医薬品製造のレギュレーションの観点から好都合であることに加えて、PAT ツールによるオンラインモニタリングおよびプロセス制御との相性も良い。これまでも湿式造粒におけるモニタリングおよびその終点管理に関する研究は多数報告されている⁴⁻¹⁰⁾。湿式造粒においては、乾燥が必須であるため、造粒だけでなく乾燥までを一連の工程として粒子径推移を理解すべきであるが、流動層溶融造粒など数例を除き¹⁰⁻¹²⁾、乾燥工程における粒子径変化を無視していることがほとんどであり、造粒から乾燥終点までを対象とした粒子径推移は十分に解明されていない。

そこで本節では、水を結合液として用いる流動層造粒工程において、生産スケールで画像解析装置により粒子径をオンラインモニタリングするとともに加水終点を制御した。さらに、造粒から乾燥までの含水率の時間変化が粒子成長に与える影響を解明するために、取得した時系列データに基づき、流動層造粒機構を考察した¹³⁾。

2.1 実験方法

2.1.1 試料

本研究に用いた試料は、工程を理解しやすい系であることを理由に、水にほとんど溶けない無機化合物を主成分とする顆粒剤¹⁴⁾を模して調合した。その組成および物理混合物としての試料物性を **Table 1** および **Table 2** にそれぞれ示す。

次に、固・液・気の充填状態をトルクの推移として測定できるミキサートルクレオメータ (MTR 2, Caleva Process Solutions Ltd.) を用いて、最大のトルク値を示すときの乾量基準の含水率を可塑限界値として求めた¹⁵⁾。試料 40 g に対し、0.8 g または 1.6 g の精製水を順次添加して測定したトルクを **Fig. 1** に

Table 1 Formulation of powder samples.

Component	Function	Content [wt%]
Dried Aluminum hydroxide gel	Active ingredient	41
Magnesium oxide	Active ingredient	21
Hydroxypropylcellulose	Binder	10
Others	Filler	28

Table 2 Properties of powder samples as physical mixture.

Mass median diameter [μm]	11
Sauter mean diameter [μm]	3.5
Particle density [g/cm^3]	2.3
Bulk density [g/cm^3]	0.50
Plastic limit on dry basis [%]	39

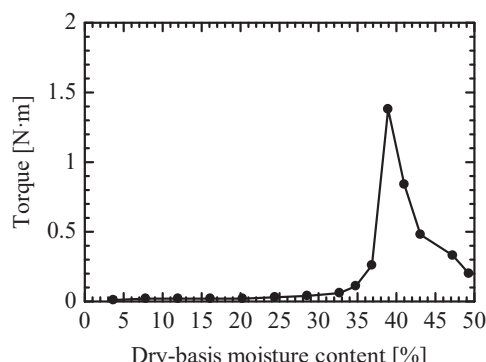


Fig. 1 Granulation torque of powder samples.

示す。本研究に用いた試料は、乾量基準含水率が約 39 % の時に最大トルク、すなわち可塑限界値を示した。この可塑限界値において、粒子群内の空間に占める液体の体積比により定義される飽和度は 1 となり、これ以上の含水率では、一般に固体粒子が液体中に懸濁するか、またはその充填物から液体が湧出する¹⁶⁾。

2.1.2 実験装置および実験方法

本研究では、生産スケールの流動層造粒機 (NFLO-300, Freund Corp.) に試料 195 kg を入れ、精製水を粉体層の上方より噴霧した。造粒条件を **Table 3** に

示す。実際の医薬品製造プロセスで生じる変動を想定して、流動層造粒機の初期缶体温度のみを変えることにより、異なる 3 種の加水速度条件 (i ; 標準条件, ii ; 緩徐条件, iii ; 急速条件) にて造粒を実施した。各条件での吸気風速の実測値の推移を **Fig. 2** に示す。加水終点を図中に下向き矢印で示した。流動層造粒工程中の粒子径は画像解析装置 (Image Eye, Dalton Corp.) を用いてオンライン測定した。CCD カメラへの粉付着による測定精度低下を避けるために、造粒開始約 25 分後に画像解析装置のプロープを取り付け、質量中位径をオンラインモニタリングするとともに加水終点を制御した。また工程中の顆粒の含水率は適時、赤外線水分計 (FD-720, Kett Electric Laboratory, 80 °C) で測定した。

2.2 含水率の時間変化が質量中位径に与える影響

生産スケールにて異なる加水速度で造粒操作を行った際の、質量中位径と含水率の時間変化を **Fig. 3** に示す。加水停止時点を図中に矢印で示した。造粒工程中の含水率を変化させた各条件において、質量中位径の変化と含水率との間に以下に示す特徴的な共通点が認められた。まず、粒子径測定を開始して以降、試料の可塑限界値相当の含水率約 39 % を閾値として、これを超えるまで質量中位径の変化がほとんどない、または緩やかであった (段階 I)。そして、含水率が閾値を超えた時点で質量中位径は顕著に増大した (段階 II)。この質量中位径の増加は加水を停止しても継続した。さらに、乾燥が進行し、含水率が閾値以下となったとき、質量中位径が最大値に達した。その後、質量中位径の減少が進んだ (段階 III)。このように、可塑限界値相当の閾値と加水速度に基づき、造粒工程を (I) ~ (III) の三段階に分類することができた。

Table 3 Operating conditions at commercial scale.

Spraying conditions				
The number of spray nozzles [-]				9
Nozzle insert (i.d.) [mm]				2.2
Spray air pressure [Pa]				5×10^5
Water feed rate per nozzle [kg/min]				0.1 - 0.4
Step	Inlet air temperature [K]	Inlet air velocity [m/s]	Water feed rate per powder mass [(kg/min) / kg]	Step transfer conditions
Blend	298	0.6	NA	For 1 min
Spray-1	298	0.6 to 0.9	0.02	For 25 min
Spray-2	298	0.9 to 1.6	0.01	When MMDS reached at 610 μm
Drying	298 to 368	1.8 to 1.3	NA	When outlet air temperature reached at 321 K

Note : Fluidized bed granulator was used after warmed to i) 319 K, ii) 337 K, iii) 314 K

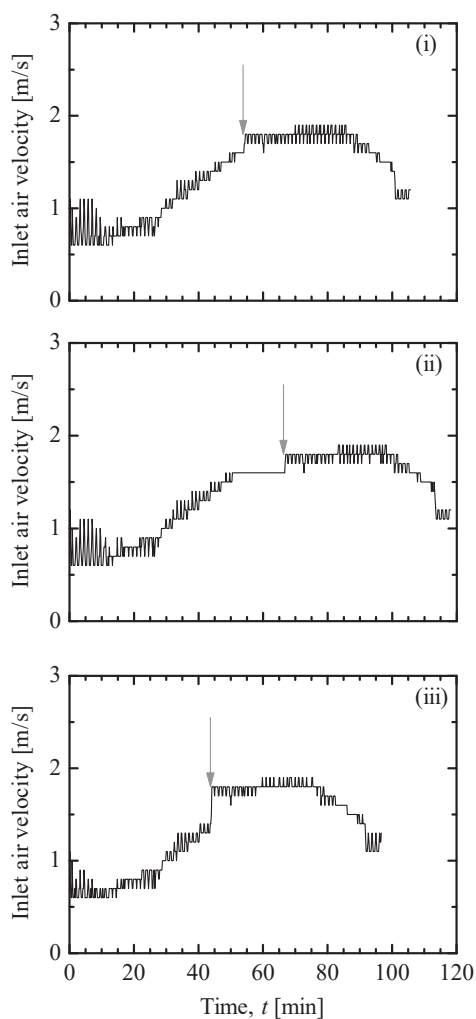


Fig. 2 Changes in inlet air velocity in (i) standard, (ii) slow, and (iii) rapid conditions.

各造粒条件で得られた造粒物の粒度分布を Fig. 4 に示す。粒子径をオンラインモニタリングして加水終点を制御することにより、加水速度を変化させたいずれの条件においても、同等の物性を有する顆粒が得られた。

2.3 流動層造粒機構の考察

各実験条件において、総加水量はあまり重要でなく、かつ、加水終点と造粒成長の停止は必ずしも一致しなかった。造粒成長の停止点は、含水率が可塑限界値以下となった時間に一致しており、含水率と可塑限界値の大小関係が粒子径推移に大きく影響を与えていることが明らかとなった。

2.2 節で得られた結果は、Wauters らが提案した

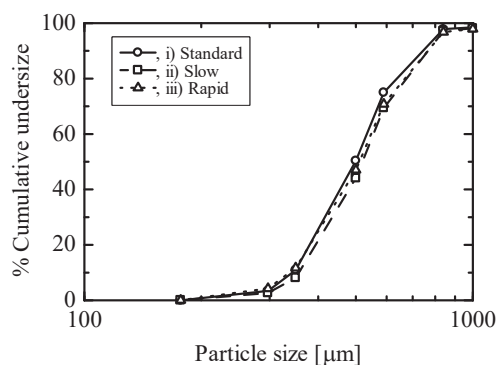


Fig. 4 Cumulative particle size distribution of granules produced at commercial scale by conventional sieving test

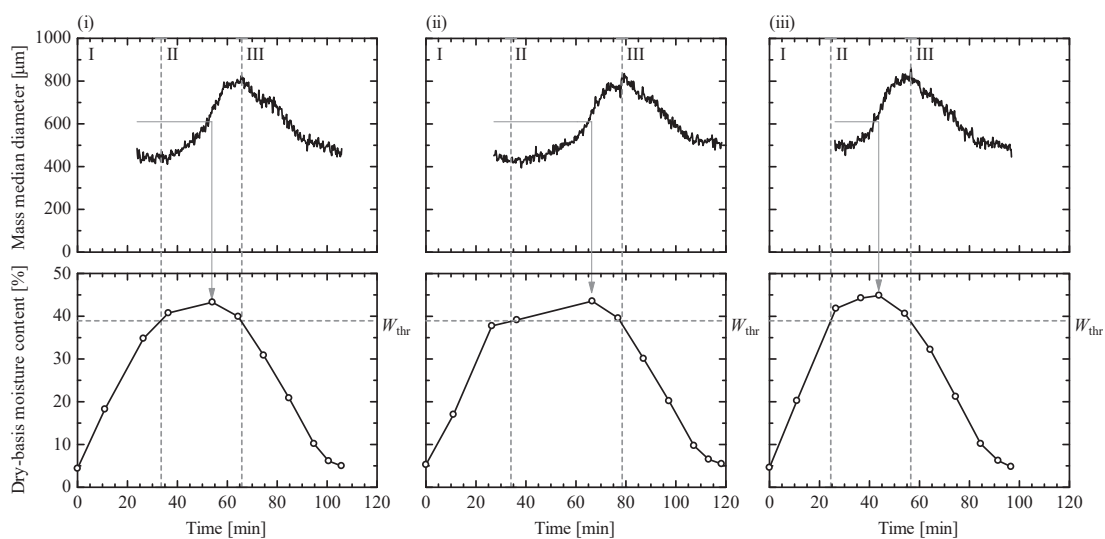


Fig. 3 Changes in mass median diameter and dry-basis moisture content in (i) standard, (ii) slow, and (iii) rapid conditions at commercial scale (the threshold of moisture content, W_{thr} is 38.9 %)

攪拌造粒工程での粒子成長機構¹⁷⁾を、流動層造粒工程においても適用できることを示唆する結果となった。2.2 節で分類した各段階は、(Ⅰ)核形成および誘導段階、((Ⅱ)粒子成長段階、(Ⅲ)解砕段階と名付けて以下のとおり説明することができる。

(Ⅰ)核形成および誘導段階；予め試料粉体に混合しておいた結合剤が水に濡れて結合性を発現することにより、顆粒の核となる粒子（本研究では、これを一次粒子とみなす）が形成される。本研究の試料については、この段階で質量中位径は約 440 μm まで到達すると考えられ、これは実験条件に依存しなかった。つづいて含水率が閾値を超えるまでの間、噴霧により粉体の含水率は増加するが、粒子径はほとんど変化しない。流動層造粒法では攪拌造粒法などと比較して圧密がかかりにくいいため、粉体の体積変化は無視できると推察された。

(Ⅱ)粒子成長段階；加水により含水率が可塑限界値を超えた場合、系全体の粉体表面には自由水が存在する。この自由水を結合液として利用して、核形成および誘導段階において形成された粒子同士の凝集成長、すなわち二次凝集が進行すると考えられる。全体の含水率が閾値を超えない時間帯であっても、局所的には、粉体表面に自由水が存在する状況は考えられるが、粉体表面の水が十分ではないため、粒子成長よりも繰り返し衝突による粉体全体への水の再分配が起こっている可能性が示唆された。

(Ⅲ)解砕段階；加水を停止しても粒子表面に存在する水の結合力に起因する凝集現象は、すぐには停止せず、乾燥が進行して再び閾値以下となった時点で凝集は停止する。さらに、乾燥が進行すると造粒物内部が多孔質になるため、壊れやすい顆粒になる。しかし、流動層造粒においては、粉碎機のように大きな外力を与えて積極的に粉碎しているわけではないので、一次粒子以下、すなわち、粒子成長段階開始時点の質量中位径以下にはならないと考えられる。

2.4 小括

流動層造粒工程中における含水率の時間変化が粒子成長に与える影響を調べるために、画像解析装置を用いて粒子径推移をオンラインモニタリングした。その結果、以下の知見を得た。(1) 造粒が急激に成長する開始点は、含水率が可塑限界値を超えた時点と一致した。(2) 造粒成長の終点は加水停止と一致せず、含水率が可塑限界値以下となった時点と一致することが明らかとなった。(3) 水を結合液として用いて流動層造粒を行う場合、粉体表面に存在する自由水により

凝集が急激に進行し、また、乾燥により生じた顆粒内部の空隙を起点として解砕が進行することが示唆された。(4) オンラインモニタリングした粒子径に基づいて、加水終点を制御することで、造粒物の粒子径を一定範囲に管理可能であることを示した。

3 DEM-CFD 連成解析を用いた新規 PBM による流動層造粒工程中の粒子成長モデリング

第2節において、PAT を活用して粒子径をオンラインモニタリングしながら、加水量を制御することにより、粒度を一定範囲に管理できることが示された。さらに、可塑限界値と流動層造粒機構の関係が解明されたことにより、これまで以上に工程を理解することができた。しかし、まだ半経験則的であるため、前述の粒子成長機構に基づいた新規数値モデルの開発を通じて、さらなる工程理解を推進する必要がある。

数値解析のモデルには、粒子離散要素法 (Discrete Element Method ; DEM)、数値流体力学 (Computational Fluid Dynamics ; CFD)、ポピュレーションバランスモデル (Population Balance Model ; PBM) などがある。本研究では、流動層造粒工程における粒子の挙動のシミュレーションには DEM-CFD 連成解析を、凝集と解砕に関するモデル化については PBM をそれぞれ選定し、両者を組み合わせるアプローチを採用した。

流動層造粒機内の粒子の挙動のように、固気混相流の運動を記述する数値解析のモデルには、DEM と CFD の連成解析 (DEM-CFD カップリング) がよく知られている。DEM は Cundall と Strack によって開発された方法¹⁸⁾であり、複雑な相互作用を簡便に導入できるため、有力視されている。これと局所体積平均法に基づく流体の支配方程式¹⁹⁾を組み合わせ、Tsuji らは DEM-CFD 法を開発した²⁰⁾。計算機の性能向上にともない、計算可能な粒子数や規模は拡大していったが、それでも計算負荷はまだ大きく、実際の生産スケールを扱うには計算時間が問題になる。この問題を解決するためには、計算能力の高い計算機を利用する方法、または、粗視化技術の利用などが考えられる²¹⁾。DEM-PBM および DEM-CFD-PBM 連成の研究は、いくつか検討がなされているが、実験結果との比較がなされていないものや、実験室スケールでの実験結果との比較程度でしかない。実際の生産スケールでの検討や、実際の工程と同程度の長時間に及ぶ検討はまだなされていないのが現状である。

PBM の研究例として、Watano らは、Ouchiyama

および Tanaka²²⁻²⁵⁾ の提案した凝集モデルの付着確率に造粒中の粉体の含水率を考慮した PBM を提案し、転動流動層造粒の粒子成長に及ぼす含水率の影響を評価している²⁶⁾。Adetayo らは、回転円筒造粒を対象としてストークス数と臨界ストークス数を考慮した PBM を提案している²⁷⁾。Biggs らは、流動層溶融造粒に対し、噴霧後に観測される顆粒解砕を顆粒成長の逆過程として考え、負の速度定数をもつ合一関数を提案している¹¹⁾。しかし、これらの研究は、前述したとおり、湿式造粒後の乾燥工程における粒子径変化を無視していることがほとんどであるため、造粒工程から乾燥工程までを対象とした粒子径推移はまだ解明されておらず、十分に検討されていない。

そこで本節では、プロセスパラメータを考慮した新規 PBM を構築し、プロセスパラメータと顆粒成長および解砕現象の関係を解明することを目的とした。本節における研究概略を Fig. 5 に示す。はじめに、DEM-CFD 連成により流動層内の粒子の運動を模擬し、粒子衝突頻度とプロセスパラメータの関係を解析した。それにより導出した関係式を用いて、プロセスパラメータを考慮した新規 PBM を開発した。本 PBM を用いて算出した粒子径推移を、第 2 節で報告した生産スケールでの造粒乾燥操作における結果¹³⁾と比較検討し、本モデルによる予測精度および汎用性を検証した²⁸⁾。

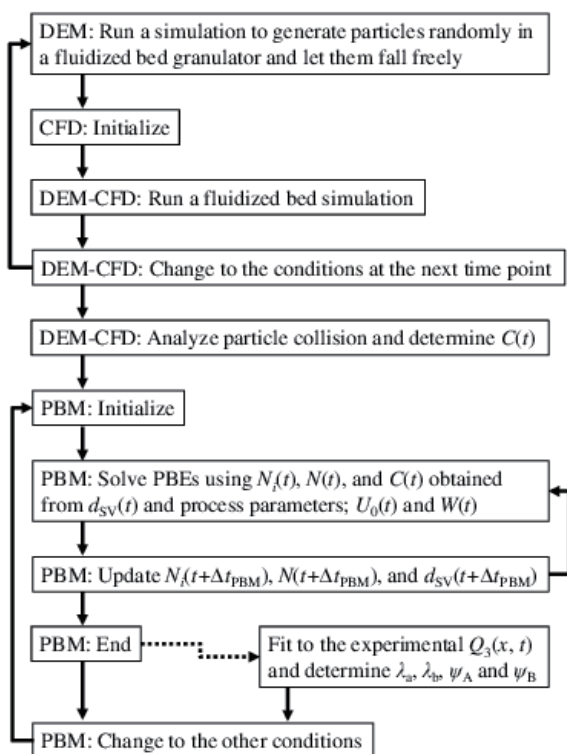


Fig. 5 Schematic of PBM with DEM-CFD coupling.

3.1 粗視化モデルにおける DEM-CFD 連成解析の支配方程式

3.1.1 固相

現実的な計算時間で数値解析を実行するために、Sakai らの粗視化モデルを導入する²¹⁾。粗視化粒子 d_{CGM} はオリジナル粒子 d_{ORG} に対し、直径比で L 倍大きく生成した。

$$d_{CGM} = Ld_{ORG} \quad (1)$$

ここで、下添え字 CGM および ORG はそれぞれ粗視化粒子およびオリジナル粒子を表す。この粗視化モデルでは、粗視化粒子とオリジナル粒子群との間に、質量と運動エネルギーが保存される。

流動層造粒機内での粒子の運動を 3 次元 DEM で解析するにあたり、粒子は変形しない剛体ではあるが、接触の際に生じる変形は粒子間の微小な重なり（オーバーラップ）で表現される Soft Sphere model を用いた。接触力として、弾性反発力、粘性減衰力、および接触粒子間の摺動摩擦力を推定するために Hertz - Mindlin 接触モデル (no slip) を用いた²⁹⁻³²⁾。粗視化粒子に作用する接触力（弾性力および粘性減衰力）は、法線方向および接線方向についてそれぞれ次式で表される。

$$\begin{aligned} F_{n,CGM} &= L^3 \overline{F_{n,ORG}} \\ &= -L^3 k_{n,ORG} \delta_{n,CGM} - L^3 \eta_{n,ORG} v_{n,CGM}^{rel} \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} F_{t,CGM} &= L^3 \overline{F_{t,ORG}} \\ &= \begin{cases} -L^3 k_{t,ORG} \delta_{t,CGM} - L^3 \eta_{t,ORG} v_{t,CGM}^{rel}, & |L^3 k_{t,ORG} \delta_{t,CGM} + L^3 \eta_{t,ORG} v_{t,CGM}^{rel}| \leq \mu_{s,ORG} |F_{n,CGM}| \\ -\mu_{s,ORG} |F_{n,CGM}| \frac{v_{t,CGM}^{rel}}{|v_{t,CGM}^{rel}|}, & |L^3 k_{t,ORG} \delta_{t,CGM} + L^3 \eta_{t,ORG} v_{t,CGM}^{rel}| > \mu_{s,ORG} |F_{n,CGM}| \end{cases} \end{aligned} \quad (3)$$

ここで、 F 、 k 、 η 、 μ_s 、 δ 、 v^{rel} 、上線、および、下添え字 n および t は、力、バネ定数、粘性減衰係数、静止摩擦係数、変位、相対速度、平均値、法線方向および接線方向をそれぞれ表す。したがって、粗視化粒子のバネ定数、粘性減衰係数、および静止摩擦係数は、オリジナル粒子の値と以下の関係が成り立つ。

$$k_{CGM} = L^3 k_{ORG} \quad (4)$$

$$\eta_{\text{CGM}} = L^3 \eta_{\text{ORG}} \quad (5)$$

$$\mu_{\text{s,CGM}} = \mu_{\text{s,ORG}} \quad (6)$$

また、Eqs.(2)-(3)を満たすために、粗視化粒子とオリジナル粒子のせん断弾性率 G は次の関係が必要となる。

$$G_{\text{CGM}} = L^{2.5} G_{\text{ORG}} \quad (7)$$

粗視化粒子に作用する流体抗力 $F_{\text{d, CGM}}$ は、各流体セルにおける気体・固体間の運動量交換係数 ζ_{ORG} を用いて次式で計算する。

$$\mathbf{F}_{\text{d,CGM}} = L^3 \frac{\zeta_{\text{ORG}}}{1-\varepsilon} (\mathbf{v}_{\text{g}} - \overline{\mathbf{v}_{\text{ORG}}}) V_{\text{ORG}} \quad (8)$$

$$\varepsilon = 1 - \frac{\sum_i^{N_{\text{CGM}}^{\text{cell}}} V_{\text{CGM},i}}{V_{\text{cell}}} = 1 - \frac{\sum_i^{N_{\text{ORG}}^{\text{cell}}} V_{\text{ORG},i}}{V_{\text{cell}}} \quad (9)$$

ここで、 ε 、 $\mathbf{v}_{\text{g}}$ 、 V_i 、 V_{cell} 、および、 N^{cell} は、それぞれ空間率、気体速度、粒子 i の体積、粒子 i が存在する流体セルの体積、流体セル中の粒子数を表す。

粗視化粒子に作用する転がり摩擦トルク $\boldsymbol{\tau}$ は、次式で計算される³³⁾。

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\tau}_{\text{CGM}} &= L^4 \overline{\boldsymbol{\tau}_{\text{ORG}}} = -L^4 \mu_{\text{r,ORG}} \overline{F_{\text{n,ORG}}} R_{\text{ORG}} \frac{\overline{\boldsymbol{\omega}_{\text{ORG}}}}{|\overline{\boldsymbol{\omega}_{\text{ORG}}}|} \\ &= -\mu_{\text{r,ORG}} F_{\text{n,CGM}} R_{\text{CGM}} \frac{\boldsymbol{\omega}_{\text{CGM}}}{|\boldsymbol{\omega}_{\text{CGM}}|} \end{aligned} \quad (10)$$

ここで、 μ_{r} 、 R 、および $\boldsymbol{\omega}$ は、転がり摩擦係数、接点から粒子中心までの距離、および角速度をそれぞれ表す。したがって、粗視化粒子の転がり摩擦係数は、オリジナル粒子の値を用いて次式で表される。

$$\mu_{\text{r,CGM}} = \mu_{\text{r,ORG}} \quad (11)$$

3.1.2 気相

気体の支配方程式については、粗視化モデルを適用する場合においてもオリジナル粒子の系と同様となる。連続相である気体には、空間で局所平均した連続の式、および、運動方程式を用いる。非圧縮性気体の連続の式および運動方程式は、次式で表される。

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial t} + \nabla \cdot (\varepsilon \mathbf{v}_{\text{g}}) = 0 \quad (12)$$

$$\begin{aligned} &\frac{\partial(\varepsilon \rho_{\text{g}} \mathbf{v}_{\text{g}})}{\partial t} + \nabla \cdot (\varepsilon \rho_{\text{g}} \mathbf{v}_{\text{g}} \mathbf{v}_{\text{g}}) \\ &= -\varepsilon \nabla p + \nabla \cdot \left(\varepsilon \mu_{\text{g}} (\nabla \mathbf{v}_{\text{g}} + \nabla \mathbf{v}_{\text{g}}^{\text{T}}) \right) + \varepsilon \rho_{\text{g}} \mathbf{g} + \zeta_{\text{ORG}} (\overline{\mathbf{v}_{\text{ORG}}} - \mathbf{v}_{\text{g}}) \end{aligned} \quad (13)$$

ここで、 ρ_{g} 、 p および μ_{g} は、それぞれ、気体密度、圧力、気体の粘性係数を表す。ここで、上添え字 T は、転置テンソルを示す。気体・固体間の運動量交換係数 ζ_{ORG} には、高密度流動層内の流体抗力を表すのに汎用されている Wen-Yu のモデル³⁴⁾ と Ergun の式³⁵⁾ を組み合わせたモデル³⁶⁾ を用いた。このモデルでは、気体・固体間の相間交換係数 ζ_{ORG} は、 $\varepsilon > 0.8$ では Wen-Yu の式、 $\varepsilon \leq 0.8$ では Ergun の式によって得られる。

$$\zeta_{\text{ORG}} = \begin{cases} \frac{3}{4} C_{\text{D}} \frac{\varepsilon(1-\varepsilon) \rho_{\text{g}} |\overline{\mathbf{v}_{\text{ORG}}} - \mathbf{v}_{\text{g}}|}{d_{\text{ORG}}} \varepsilon^{-2.65}, & \varepsilon > 0.8 \\ 150 \frac{(1-\varepsilon)^2 \mu_{\text{g}}}{\varepsilon d_{\text{ORG}}^2} + 1.75 \frac{(1-\varepsilon) \rho_{\text{g}} |\overline{\mathbf{v}_{\text{ORG}}} - \mathbf{v}_{\text{g}}|}{d_{\text{ORG}}}, & \varepsilon \leq 0.8 \end{cases} \quad (14)$$

流体抵抗係数 C_{D} は粒状体間流れの粒子レイノルズ数 Re_{p} に依存し、次式となる。

$$C_{\text{D}} = \begin{cases} \frac{24}{\text{Re}_{\text{p}}} \left[1 + 0.15 (\text{Re}_{\text{p}})^{0.687} \right], & \text{Re}_{\text{p}} < 1000 \\ 0.44, & \text{Re}_{\text{p}} \geq 1000 \end{cases} \quad (15)$$

$$\text{Re}_{\text{p}} = \frac{\varepsilon \rho_{\text{g}} d_{\text{ORG}} |\overline{\mathbf{v}_{\text{ORG}}} - \mathbf{v}_{\text{g}}|}{\mu_{\text{g}}} \quad (16)$$

3.1.3 モデル粒子

DEM-CFD 連成解析および PBM のためのモデル粒子の作成方法を以下に示す。まず、Hounsflow らの方法³⁷⁾ と同様に、次式に従い、粒子サイズの区分幅を作成した。

$$\frac{\theta_{i+1}}{\theta_i} = 2 \quad (17)$$

ここで、下添え字の i は粒子群の番号 ($i = 1, 2, \dots, i_{\text{max}}$)、 θ_i は各群の境界サイズである。以下の各変数は $\theta_{i-1} < \theta \leq \theta_i$ に属する粒子に対して定義した。つまり、各群の最大粒子サイズをその群の代表粒子サイズとなるように Hounsflow の方法を修正した。 θ_i は θ_1 を用いて次式で表せる。

$$\theta_i = 2^{i-1} \theta_1 \quad (18)$$

モデル粒子の形状を球形とすれば、各群の境界粒子径 d_i は次式となる。

$$d_i = 2^{(i-1)/3} d_1 \quad (19)$$

本節では、第2節で報告した生産スケールの標準条件下における造粒実験¹³⁾に基づいてDEM-CFD連成解析を行った。標準条件下での流動層プロセスを通じて個々の粒子径は2 mmを超えなかったため、計算の簡便さも考慮して、最大境界粒子径 $d_{\max}$ を2 mmとした。また、標準条件下での流動層プロセスを通じて0.1 mm未満の篩下積算分布は1 %を超えなかったため、最小境界粒子径 d_1 が約0.1 mmとなるように $i_{\max}=14$ とした。粒子径 d が $d_{i-1}<d\leq d_i$ に属する粒子を d_i で代表することにより、粒子全体を $i_{\max}$ 種の粒子群で表現することができる。そのため、第2節の画像解析装置で記録した粒子径データを、目開きが $2^{1/3}$ の等比数列である篩の組(篩の数14、最大2 mm、最小約0.1 mm)により再解析して、体積基準の篩下積算分布を求めた。

ここで、含水率によって粒子体積は変化しない、または、含水率による粒子体積の変化は無視できると仮定すると、粒子密度 $\rho_p(t)$ は、乾量基準の含水率 $W(t)$ およびそれらの初期値($t=t_0$)を用いて次式のように推定できる。

$$\rho_p(t) = \rho_p(t_0) \left[\frac{1+W(t)}{1+W(t_0)} \right] \quad (20)$$

したがって、各粒子群の質量 $M_i(t)$ および粒子数 $N_i(t)$ は、次式で表せる。

$$M_i(t) = M(t)[Q_3(d_i, t) - Q_3(d_{i-1}, t)] \quad (21)$$

$$Q_3(d_0, t) = 0 \quad (22)$$

$$N_i(t) = \frac{6M_i(t)}{\pi\rho_p(t)d_i^3} \quad (23)$$

ここで、 $M(t)$ および $Q_3(d, t)$ はそれぞれ全粒子の質量および体積基準の篩下積算分布を表す。

粗視化倍率 L は、粗視化粒子の総数 $N_{\text{CGM}}(t)$ およびオリジナル粒子の総数 $N_{\text{ORG}}(t)$ を用いて次式で決定できる。

$$L = \left[\frac{N_{\text{ORG}}(t)}{N_{\text{CGM}}(t)} \right]^{1/3} \quad (24)$$

粒子数が最少となる時間においても、一定の粒子数(1×10^4 個)以上を十分確保でき、かつ計算負荷を低減できるよう、粗視化倍率 L を25とした。

Table 4 The process parameters of fluidized bed granulation and drying at timepoints under standard conditions.

Time, t [min]	Inlet air velocity, $U_0(t)$ [m/s]	Dry-basis moisture content, $W(t)$ [wt%]	Total number of coarse grain model particles, $N_{\text{CGM}}(t)$ [-]
31.2	1.1	37.6	3.1×10^5
42.5	1.3	41.6	1.8×10^5
54.0	1.6	43.3	8.6×10^4
67.0	1.8	37.6	6.4×10^4
74.5	1.7	30.9	7.5×10^4
84.7	1.7	20.9	1.2×10^5
94.7	1.6	10.2	1.8×10^5
101.0	1.1	6.0	1.9×10^5
105.3	1.2	5.1	2.2×10^5

Table 5 List of parameters used for model particles and walls.

Particle properties :	Poisson's ratio [-]	0.25
	Solids density [kg/m ³]	Use Eq. (20)
	Shear modulus [Pa]	1e+6
Particle-wall and particle-particle interactions :	Coefficient of restitution [-]	0.2
	Coefficient of static friction [-]	0.5
	Coefficient of rolling friction [-]	0.01
Wall properties :	Poisson's ratio [-]	0.29
	Solids density [kg/m ³]	7.8e+3
	Shear modulus [Pa]	7.6e+8

本節でDEM-CFD 連成シミュレーションを実施した (i) 標準条件下の各時点における、粗視化粒子の総数、乾量基準の含水率および吸気風速を **Table 4** に示す。試料の初期含水率は 4.4 % であった。その他、モデル粒子の物性値を **Table 5** に示す。粒子密度を除き、既往の研究^{38, 39)} の値を参考に用いた。

3.1.4 DEM-CFD 連成解析による流動層内の粒子衝突評価

DEM-CFD 連成解析は、市販シミュレータ EDEM 2018 および ANSYS Fluent Release 19.1 (ANSYS, Inc.) を用いて、16 GB の RAM を搭載した Intel Core i7-6820HQ CPU プロセッサ (2.7 GHz) (Intel Corp.) で実行した。本節では、Hertz - Mindlin (no-slip) 接触モデルおよび標準回転摩擦モデルを用いた。粗視化モデルの流体抗力については、これに対応する EDEM Fluent カップリングのスケーリング定数を使用した。**Table 4** に記載の各時点において、DEM-CFD 連成解析を実行した。

粒子径以外の物性値が同じである、 $i=1$ から 14 までの計 14 種類の粗視化モデル粒子を、各時点での粒径分布の測定値に基づいて装置内にランダムに生成し、自由落下させた。その 1 s 後の状態を流動化シミュレーションのための初期配置とした。この後、EDEM-Fluent カップリングにより粒子を 2 s 間流動させた。粒子の挙動が安定した 1 ~ 2 s の $\Delta t = 1$ s 間に、群 i に属する粒子が他の粒子または容器内壁に衝突する回数 N_i^C を求めた。さらに、1 ~ 2 s の $\Delta t = 1$ s 間に、群 i および j に属する 2 粒子が衝突する回数 $N_{i,j}^C$ も求めた。

粒子の衝突頻度は、Tan ら⁴⁰⁾ によって解析されており、それらを参考に、群 i に属する 1 つの粒子の衝突頻度 $r_i^C(t)$ を次式で定義した。

$$r_i^C(t) = \frac{N_i^C}{\Delta t} = C_i(t)N_i(t) \quad (25)$$

ここで、 $C_i(t)$ は、群 i に属する粒子の衝突頻度関数を表す。

同様に、群 i および j に属する 2 つの粒子の衝突頻度 $r_{i,j}^C(t)$ を次式で定義した。

$$r_{i,j}^C(t) = \frac{N_{i,j}^C}{\Delta t} = C_{i,j}(t)N_i(t)\frac{N_j(t)}{N(t)} \quad (26)$$

ここで、 $C_{i,j}(t)$ は、群 i および j に属する 2 粒子の衝突頻度関数を表す。なお、流動層造粒工程において、2 粒子衝突は空間率の大きな希薄領域ではなく、主に濃厚領域で生じると考えられる。そのため、2 粒

子の衝突については restricted-in-space system⁴¹⁾ を適用して Eq. (26) を導出した。1 粒子の衝突頻度関数 $C_i(t)$ 、および、2 粒子の衝突頻度関数 $C_{i,j}(t)$ は次式で算出することができる。

$$C_i(t) = \frac{\left[\frac{N_i^C}{\Delta t} \right]}{N_i(t)} \quad (27)$$

$$C_{i,j}(t) = \frac{\left[\frac{N_{i,j}^C}{\Delta t} \right]}{N_i(t)\frac{N_j(t)}{N(t)}} \quad (28)$$

粒子の挙動が安定し、実際の圧力損失値と計算値が同程度となった 1 ~ 2 s の 1 s 間の結果を用いて、流動層のプロセスパラメータと 1 粒子の衝突頻度関数 $C_i(t)$ 、および、2 粒子の衝突頻度関数 $C_{i,j}(t)$ の関係をそれぞれ解析した。

3.2 PBM

第 2 節と同様に、流動層造粒・乾燥工程を、核形成・誘導段階、粒子成長段階、解砕段階に分類する。本研究では、最終的に得られる顆粒の粒度分布に大きく影響し、工程管理の必要性が高いと考えられる粒子成長段階および解砕段階を対象として、プロセスパラメータを考慮した PBM を考える。ポピュレーションバランス式 (PBE) を構築するために、以下の仮定を用いた。

- (1) 系は完全混合バッチシステムである。
- (2) 試料の含水率が閾値を超えると、誘導段階から粒子成長段階へ遷移する。
- (3) 凝集項では、粒子 2 個の凝集により粒子 1 個が生成される。
- (4) 凝集確率は、試料の含水率と閾値の差 (粒子表面自由水量に相当) に比例する。
- (5) 凝集する各粒子が小さいほど凝集確率は高く、凝集可能な粒子サイズには上限がある。
- (6) 試料の含水率が閾値以下になると、粒子成長段階から解砕段階へ遷移する。
- (7) 破壊項では、粒子 1 個の破壊により粒子 2 個が生成される。
- (8) 破壊関数は、破壊によって生成する粒子の大きさに依存せず、一定である。
- (9) 選択関数 (破壊確率) は、閾値と試料の含水率の差 (粒子内空隙率に相当) に比例する。
- (10) 破壊される粒子が大きいほど選択関数 (破壊確率) は高く、破壊可能な粒子サイズには下限がある。

流動層内部は平均して十分に混合された状態であることが知られており⁴²⁾、これまでの PBM 研究⁴³⁾

と同様に、本研究でも仮定(1)を用いる。3.1.4 節で述べたとおり、凝集項については restricted-in-space system⁴¹⁾ を適用する。凝集と破壊を対象とした完全混合バッチシステムの PBE を数値的に解くため、3.1.3 節で DEM-CFD 連成解析のためのモデル粒子を作成した方法と同様に、Eq. (17)式に従い、粒子サイズの境界値を作成した。群 i について離散化した PBE は次式で表現できる。

$$\frac{dN_i(t)}{dt} = B_i^A(t) - D_i^A(t) + B_i^B(t) - D_i^B(t) \quad (29)$$

ここで、 t 、 $N_i(t)$ 、 $B_i^A(t)$ 、 $D_i^A(t)$ 、 $B_i^B(t)$ 、および $D_i^B(t)$ は、それぞれ時間、群 i に属する粒子の個数、離散型の合一生成速度、合一消滅速度、破壊生成速度、破壊消滅速度を表す。

群 i に属する粒子の個数 $N_i(t)$ は、系全体の粒子数 $N(t)$ と以下の関係をもつ。

$$N(t) = \sum_{i=1}^{i_{\max}} N_i(t) \quad (30)$$

仮定(3)より、2 粒子が凝集して 1 粒子が生成する際の質量保存に留意して、Eq. (29)の凝集項は次式で表される。

$$\begin{aligned} & B_i^A(t) - D_i^A(t) \\ &= \frac{N_{i-1}(t)}{N(t)} \sum_{j=1}^{i-1} \left(\frac{2^{i-1}+2^j}{2^i} \right) \beta_{i-1,j}(t) N_j(t) \\ &\quad - \frac{N_i(t)}{N(t)} \left[\sum_{j=1}^{i-1} \beta_{i,j}(t) N_j(t) + 2\beta_{i,i}(t) N_i(t) \right. \\ &\quad \left. + \sum_{j=i+1}^{i_{\max}-1} \beta_{i,j}(t) N_j(t) \right] \\ &= \frac{N_{i-1}(t)}{N(t)} \sum_{j=1}^{i-1} \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{2^{i-j}} \right) \beta_{i-1,j}(t) N_j(t) \\ &\quad - \frac{N_i(t)}{N(t)} \left[\beta_{i,i}(t) N_i(t) + \sum_{j=1}^{i_{\max}-1} \beta_{i,j}(t) N_j(t) \right] \end{aligned} \quad (31)$$

ここで、 $\beta_{i,j}(t)$ は、群 i および群 j に属する 2 粒子の合一関数を表す。

仮定(7)より、1 粒子が破壊され 2 粒子が生成する際の質量保存に留意して、Eq. (29)の破壊項は次式で表される。

$$\begin{aligned} & B_i^B(t) - D_i^B(t) \\ &= 2b_{i+1,i} S_{i+1}(t) N_{i+1}(t) + \sum_{j=i+2}^{i_{\max}} b_{j,i} S_j(t) N_j(t) \\ &\quad - \left[\sum_{j=1}^{i-2} \left(\frac{2^j}{2^i} \right) b_{i,j} + b_{i,i-1} \right] S_i(t) N_i(t) \end{aligned} \quad (32)$$

ここで、 $b_{i,j}(t)$ は、群 i に属する粒子が破壊されて新たに群 j に属する粒子が生成される確率、すなわち破壊関数を表す。 $S_i(t)$ は、群 i に属する粒子の選択

関数を表す。

仮定(8)より、破壊関数 $b_{i,j}$ は次式で定義される。

$$b_{i,j} = \frac{1}{i-1} \quad (33)$$

衝突頻度について Eq. (28)で定義したとおり、Tan ら⁴⁰⁾と同様に、群 i および j に属する 2 粒子の凝集頻度 $r_{i,j}^A(t)$ および衝突頻度 $r_{i,j}^C(t)$ から、合一関数 $\beta_{i,j}(t)$ 、衝突頻度関数 $C_{i,j}(t)$ および合一効率関数 $\psi_{i,j}(t)$ の関係を導ける。

$$r_{i,j}^A(t) = \frac{N_{i,j}^A}{\Delta t} = \beta_{i,j}(t) N_i(t) \frac{N_j(t)}{N(t)} \quad (34)$$

$$\psi_{i,j}(t) = \frac{r_{i,j}^A(t)}{r_{i,j}^C(t)} = \frac{\beta_{i,j}(t)}{C_{i,j}(t)} \quad (35)$$

$$\beta_{i,j}(t) = \psi_{i,j}(t) C_{i,j}(t) \quad (36)$$

ここで、 $N_{i,j}^A$ は、群 i および j に属する 2 粒子が時間刻み Δt の間に凝集する個数を表す。

さらに仮定 (2)、(4)、(5) より、合一効率関数 $\psi_{i,j}(t)$ を次式で表す。

$$\psi_{i,j}(t) = \begin{cases} 0, & W(t) \leq W_{\text{thr}} \\ \psi_A [W(t) - W_{\text{thr}}] \left[\frac{1-(d_i/d_{i_{\max}})^{\lambda_a}}{1-(d_1/d_{i_{\max}})^{\lambda_a}} \right] \left[\frac{1-(d_j/d_{i_{\max}})^{\lambda_a}}{1-(d_1/d_{i_{\max}})^{\lambda_a}} \right], & W(t) > W_{\text{thr}} \end{cases} \quad (37)$$

ここで、 ψ_A および λ_a は、合一効率定数および合一粒子サイズ定数である。仮定(1)より、全ての粒子の含水率は各時点において同一であり、含水率は時間のみに依存する。この合一効率関数は、含水率が閾値より高くなる粒子成長段階においてのみ粒子は凝集し、含水率と閾値との差 ($W(t) - W_{\text{thr}}$) に比例して凝集確率が増大することを意味する。すなわち、粉体の含水率が閾値を超えたとき、粉体表面に存在する水を結合剤として、粒子成長が進行することを表している。さらに、粒子径が最小境界粒子径 d_1 のとき最も凝集しやすく、かつ、最大境界粒子径 $d_{i_{\max}}$ のときそれ以上凝集しないように、各粒子径と合一粒子サイズ定数 λ_a ($\lambda_a > 0$) により、合一効率に与える粒子サイズの影響を 0 から 1 の範囲に標準化した。

破壊現象についても凝集現象と同様に考えると、衝突頻度について Eq. (27)で定義したとおり、群 i に属する粒子の破壊頻度 $r_i^B(t)$ および衝突頻度 $r_i^C(t)$ から、選択関数 $S_i(t)$ 、衝突頻度関数 $C_i(t)$ および破壊効率関数 $\psi_i(t)$ の関係を導ける。

$$r_i^B(t) = \frac{N_i^B}{\Delta t} = S_i(t)N_i(t) \quad (38)$$

$$\psi_i(t) = \frac{r_i^B(t)}{r_i^C(t)} = \frac{S_i(t)}{C_i(t)} \quad (39)$$

$$S_i(t) = \psi_i(t)C_i(t) \quad (40)$$

ここで、 N_i^B は、群 i に属する粒子が時間刻み Δt の間に破壊される個数を表す。

さらに仮定(6)、(9)、(10)より、破壊効率関数 $\psi_i(t)$ を次式で表す。

$$\psi_i(t) = \begin{cases} \psi_B [W_{\text{thr}} - W(t)] \left[\frac{-1+(d_i/d_1)^{\lambda_b}}{-1+(d_{\text{imax}}/d_1)^{\lambda_b}} \right], & W(t) \leq W_{\text{thr}} \\ 0, & W(t) > W_{\text{thr}} \end{cases} \quad (41)$$

ここで、 ψ_B および λ_b は、破壊効率定数および破壊粒子サイズ定数である。この破壊効率関数は、含水率が閾値以下となる解砕段階においてのみ粒子は解砕され、閾値と含水率との差 ($W_{\text{thr}} - W(t)$) に比例して破壊確率が増大することを意味する。すなわち、粉体の含水率が閾値以下となったとき、粉体内部に存在する空隙に比例して、粒子破壊が進行することを表している。さらに、最大境界粒子径 d_{imax} のとき最も破壊されやすく、かつ、粒子径が最小境界粒子径 d_1 のときそれ以上破壊されないように、各粒子径と破壊粒子サイズ定数 λ_b ($\lambda_b > 0$) により、破壊効率に与える粒子サイズの影響を 0 から 1 の範囲に標準化した。したがって、Eq. (29)は次式となる。

$$\begin{aligned} \frac{dN_i(t)}{dt} = & \frac{N_{i-1}(t)}{N(t)} \sum_{j=1}^{i-1} \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{2^{i-j}} \right) \psi_{i-1,j}(t) C_{i-1,j}(t) N_j(t) \\ & - \frac{N_i(t)}{N(t)} [\psi_{i,i}(t) C_{i,i}(t) N_i(t) + \sum_{j=1}^{i_{\text{max}}-1} \psi_{i,j}(t) C_{i,j}(t) N_j(t)] \\ & + 2 \left(\frac{1}{i} \right) \psi_{i+1}(t) C_{i+1}(t) N_{i+1}(t) \\ & + \sum_{j=i+2}^{i_{\text{max}}} \left(\frac{1}{j-1} \right) \psi_j(t) C_j(t) N_j(t) \\ & - \left(\frac{3}{2} - 2^{-i+1} \right) \left(\frac{1}{i-1} \right) \psi_i(t) C_i(t) N_i(t) \end{aligned} \quad (42)$$

最終的に、体積基準の累積粒度分布 $Q_3(d_i, t)$ および頻度分布 $q_3((d_i, d_{i+1})^{1/2}, t)$ は、それぞれ次式により得られる。

$$Q_3(d_i, t) = \frac{\sum_{j=1}^i N_j(t) d_j^3}{\sum_{j=1}^{i_{\text{max}}} N_j(t) d_j^3} \quad (43)$$

$$q_3(\sqrt{d_i d_{i+1}}, t) = \frac{Q_3(d_{i+1}, t) - Q_3(d_i, t)}{\ln\left(\frac{d_{i+1}}{d_i}\right)} \quad (44)$$

今回構築した PBE は、Runge-Kutta 法を用いて数値解析的に解いた。PBE の計算に用いたパラメータを **Table 6** に示す。各時点における吸気風速、粒子密度、ザウター平均径、および粒子総数を用いて衝突頻度関数 $C(t)$ を算出した。含水率の閾値には、ミキサトルクレオメータで測定した可塑限界値を用いた。流動層造粒工程における粒子成長段階開始時点 t_1 は、含水率が閾値に達した時点の時間とし、それ以降の計算を実施した。初期粒度分布は、標準条件 (i) の粒子成長段階開始時点 t_1 における粒度分布を用いた。時間刻み幅は、画像解析装置による粒度分布の測定間隔と同じ 10 s とした。時間 t における含水率

Table 6 List of parameters used for PBM calculation.

Maximum of particle size diameter	d_{imax} [mm]	2
Maximum of particle size class	i_{max} [-]	14
Dry-basis moisture content at start under standard condition	$W(t_0)$ [-]	4.4%
Dry-basis moisture content at start under slow condition	$W(t_0)$ [-]	5.3%
Dry-basis moisture content at start under rapid condition	$W(t_0)$ [-]	4.6%
Time step for PBM	Δt_{PBM} [s]	10
Threshold of moisture content	W_{thr} [-]	38.9%
Coalescence efficiency constant	ψ_A [-]	1.1×10^{-4}
Particle size constant for coalescence	λ_a [-]	0.75
Breakage efficiency constant	ψ_B [-]	2.9×10^{-4}
Particle size constant for breakage	λ_b [-]	2.3

$W(t)$ は乾量基準の含水率の実測値を線形補完した値で推定した。

Microsoft Excel 2016 Solver (Microsoft corp.) を用いて、generalized reduced gradient 法により、標準条件(i)の各時点における累積分布の実験値と計算値の残差平方和 RSS の総和が最小となるように、合一効率定数 ψ_A 、合一粒子サイズ定数 λ_a 、破壊効率定数 ψ_B 、および破壊粒子サイズ定数 λ_b をそれぞれ決定した。

さらに、標準条件(i)の実験値と計算値のフィッティングにより求めた各定数を用いて、緩徐条件(ii)および急速条件(iii)においても PBM の計算を行い、粒度分布の実験値との比較を行った。緩徐および急速条件における初期粒度分布は、いずれも標準条件の粒子成長段階開始時点 t_1 における粒度分布を使用した。

3.3 流動層内の粒子の運動解析結果

3.3.1 1 粒子衝突頻度関数とプロセスパラメータの関係

粒子の挙動が安定した 1 ~ 2 s の 1 s 間の DEM-CFD 連成解析結果を用いて、流動層のプロセスパラ

メータと 1 粒子の衝突頻度関数 $C_i(t)$ の関係を解析した。粒子径が衝突頻度関数に与える影響を調べた結果、衝突頻度関数は粒子径にほとんど依存しなかったため、 $C_i(t)$ を $C(t)$ に書き換えて、以降の解析を実施した。

群 i の粒子数 $N_i(t)$ を横軸に、群 i の粒子の衝突頻度 (群 i の粒子が 1 s 間に衝突した回数 N_i^C) を縦軸にプロットした図を Fig. 6 に示す。図の破線は、線形近似直線を示し、その傾きを各時点における $C(t)$ として求めた。Fig. 6 から、いずれの時点においても衝突頻度と粒子数の間に比例関係が成立することが判明した。

ここで、流動層内の粒子の衝突頻度を巨視的な運動の大小として捉える。流動層内の全粒子に作用する重力と浮力の差と慣性力の比は、無次元量であるフルード数 Fr を利用して次式で表すことができる。

$$\frac{(\rho_p - \rho_g)g \sum N_i d_i^3}{\rho_g U_0^2 \sum N_i d_i^2} = \frac{(\rho_p - \rho_g)g d_{SV}}{\rho_g U_0^2} = \frac{(\rho_p - \rho_g)}{\rho_g} \cdot \frac{1}{Fr^2} \quad (45)$$

ここで、 d_{SV} はザウター平均径を表す。巨視的な運

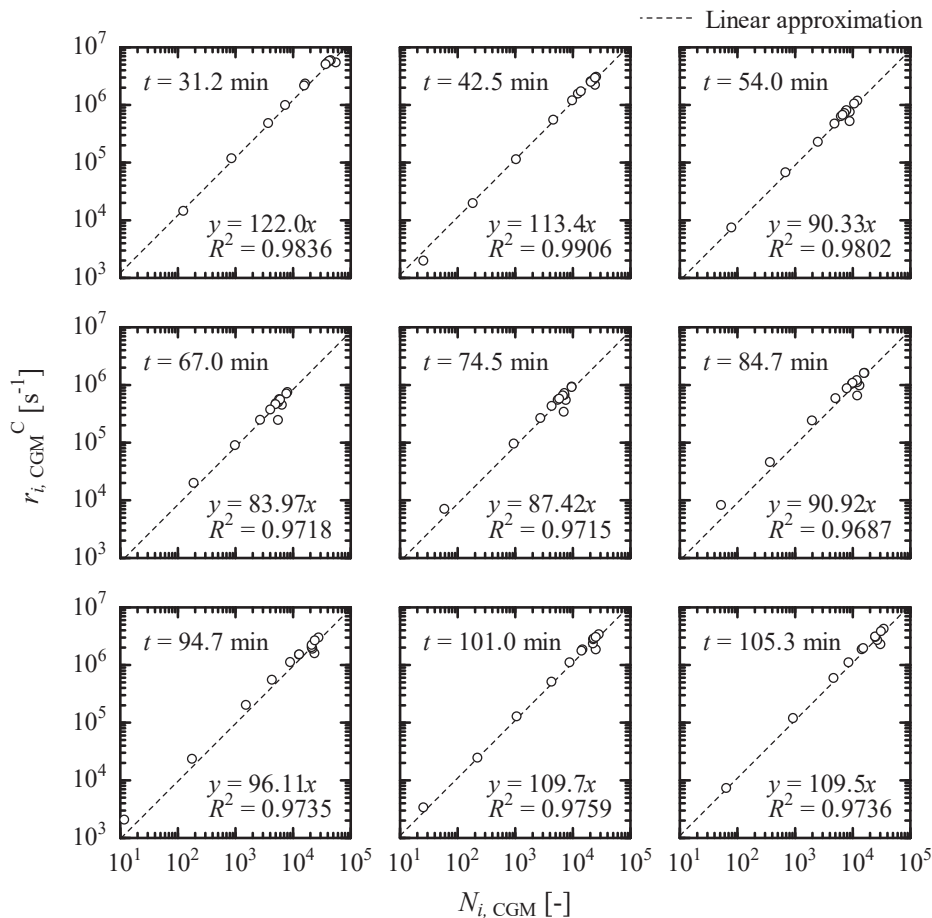


Fig. 6 Relationship between number of coarse-grained particles of size class i , N_i , CGM (t) and collision rate for a coarse-grained particle of size class i , r_i , CGM (t) ²⁸⁾.

動に着目するため、流動層内全体としての空間率は時間によらず一定であるとみなして、流体抗力は粒子の断面積と流体の運動エネルギーの積で表した。

さらに、衝突頻度は衝突相手の数、つまり粗視化粒子の総数 $N_{\text{CGM}}(t)$ にも依存すると考えられる。そこで、粗視化粒子の衝突頻度関数 $C_{\text{CGM}}(t)$ と、粗視化粒子の総数 $N_{\text{CGM}}(t)$ とEq.(45)の右辺の積との関係を調べるために、それぞれを両対数プロットした図を**Fig. 7**に示す。図より、各時点のプロットが同一直線上に並ぶことがわかった。そのため、粗視化粒子の衝突頻度関数 $C_{\text{CGM}}(t)$ は、定数 c_a 、 c_b を用いて次式で表せることがわかった。

$$C_{\text{CGM}}(t) = c_a \left[N_{\text{CGM}}(t) \cdot \frac{(\rho_p(t) - \rho_g)}{\rho_g} \cdot \frac{1}{\text{Fr}(t)^2} \right]^{c_b} \quad (46)$$

なお、粗視化倍率 L の影響を確認するため、最も総粒子数が少ない時間 67.0 min において、粗視化倍率 L を 15、20、30 倍に変更して同様の評価を実施した結果もあわせて**Fig. 7**に示す。粗視化倍率 L を変化させた場合においても、各プロットは同一直線状に存在することが分かった。したがって、PBM に実装するオリジナル粒子の衝突頻度関数 $C_{\text{ORG}}(t)$ は、粗視化倍率 $L = 1$ のときの粗視化粒子の衝突頻度関数に等しい。すなわち、オリジナル粒子の衝突頻度関数 $C_{\text{ORG}}(t)$ は、Eq.(46)の $N_{\text{CGM}}(t)$ を $N_{\text{ORG}}(t)$ に書き換えることで得られる。

$$C_{\text{ORG}}(t) = c_a \left[N_{\text{ORG}}(t) \cdot \frac{(\rho_p(t) - \rho_g)}{\rho_g} \cdot \frac{1}{\text{Fr}(t)^2} \right]^{c_b} \quad (47)$$

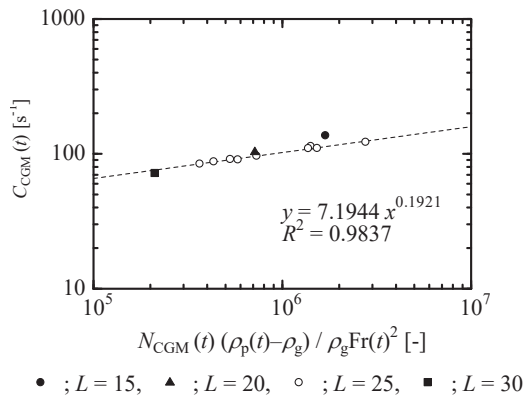


Fig. 7 Relation between collision frequency function of a coarse-grained particle, $C_{\text{CGM}}(t)$ and $N_{\text{CGM}}(\rho_p - \rho_g) / \rho_g \text{Fr}^2$ (for $L=25$ at several time points and $L=15, 20, 30$ at $t=67.0$ min).

3.3.2 2粒子衝突頻度関数とプロセスパラメータの関係

粒子の挙動が安定した1～2 sの1 s間のDEM-CFD連成解析結果を用いて、流動層のプロセスパラメータと粒子間衝突頻度関数 $C_{i,j}(t)$ の関係を解析した。はじめに、前節で求めた1粒子の衝突頻度関数を用いて、Eq.(28)をEq.(27)で除して次式を得た。

$$\frac{c_{i,j}(t)}{c_i(t)} = \frac{c_{i,j}(t)}{c(t)} = \frac{\left[\frac{N_{i,j}^C}{\Delta t} \right]}{\left[\frac{N_i^C}{\Delta t} \right] \left[\frac{N_j(t)}{N(t)} \right]} = \frac{r_{i,j}^C}{r_i^C \left[\frac{N_j(t)}{N(t)} \right]} \quad (48)$$

Eq.(48)の右辺の分子と分母を縦軸と横軸にとりプロットした図の傾き $C_{i,j}(t)/C(t)$ を、時間に対してプロットした図を**Fig. 8**に示す。 $C_{i,j}(t)/C(t)$ は時間によらず、1とみなせることがわかった。そのため、 $C_{i,j}(t)$ は $C(t)$ と等しいと判断した。

$$C_{i,j}(t) = C(t) \quad (49)$$

つまり、群 i の粒子が群 j の粒子と衝突する頻度は、群 i の粒子の1粒子の衝突頻度と群 j の粒子の個数分率を掛け合わせたものに等しい。

最終的に、1粒子および2粒子の衝突頻度はそれぞれ次式で表すことができる。

$$r_i^C(t) = C(t)N_i(t) = c_a \left[\frac{(\rho_p(t) - \rho_g)}{\rho_g} \cdot \frac{1}{\text{Fr}(t)^2} \right]^{c_b} \frac{N_i(t)}{N^{1-c_b}(t)} \quad (50)$$

$$\begin{aligned} r_{i,j}^C(t) &= C(t)N_i(t) \frac{N_j(t)}{N(t)} \\ &= c_a \left[\frac{(\rho_p(t) - \rho_g)}{\rho_g} \cdot \frac{1}{\text{Fr}(t)^2} \right]^{c_b} N_i(t) \frac{N_j(t)}{N^{1-c_b}(t)} \end{aligned} \quad (51)$$

Eq.(51)から、 $(1-c_b)$ がOuchiyaとTanaka²³⁾に

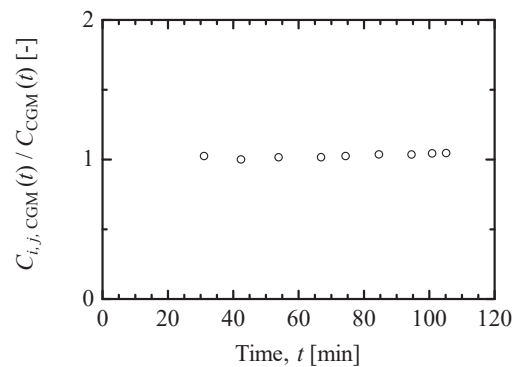


Fig. 8 Changes in the ratio of collision frequency function between coarse-grained particles, $C_{i,j,\text{CGM}}(t)$ and that of a single coarse-grained particle, $C_{\text{CGM}}(t)$ ²⁸⁾.

よって定義された制限度 (degree of restriction) と一致することがわかった。本研究においては、 $1 - c_b = 0.8079$ であり、1 に近いため、近接粒子との接触が多いことが推察される。

3.4 衝突頻度関数を実装した PBM による計算値と実測値の比較

実際の医薬品製造スケールでの粒度分布の実測値と、DEM-CFD 連成解析から導出した衝突頻度関数を実装した PBM による計算値を Fig. 9 に示す。実測値と計算値は、本研究において着目している加水後半以降の時間帯において、極めて高い精度で一致した。すなわち、本 PBM を構築するために用いた仮定によって、実際の顆粒凝集および解砕現象のメカニズムを十分に説明できることを示唆している。また、本研究の試料は、粒子サイズの揃った単分散の試料ではなく、実際の医薬品組成物であるため、本モデルは高い実用性を有しているといえる。最も計算負荷の大きな DEM-CFD 連成解析を実行する回数を削減しつつも、実際の生産プロセスに近似した製造規模およびプロセス時間に対しても実用的に適用可能な PBM を構築できたことは、非常に意義がある。

標準条件(i)の実験値と計算値のフィッティングにより求めた各定数を用いて、緩徐条件(ii)および急速

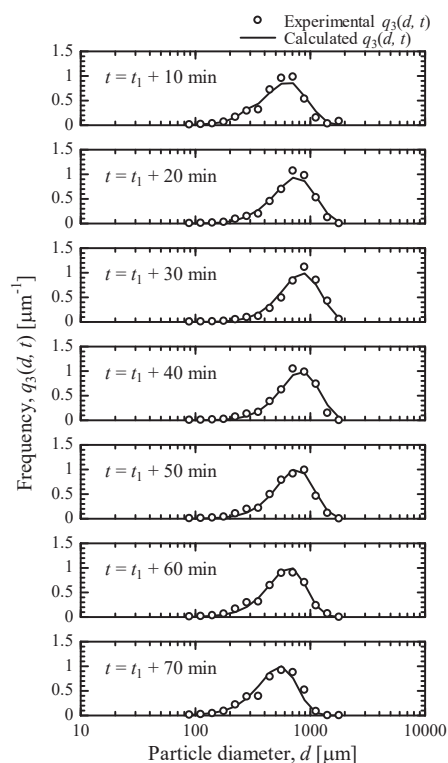


Fig. 9 Changes in experimental and calculated frequency distributions $q_3(d, t)$ in standard condition²⁸⁾.

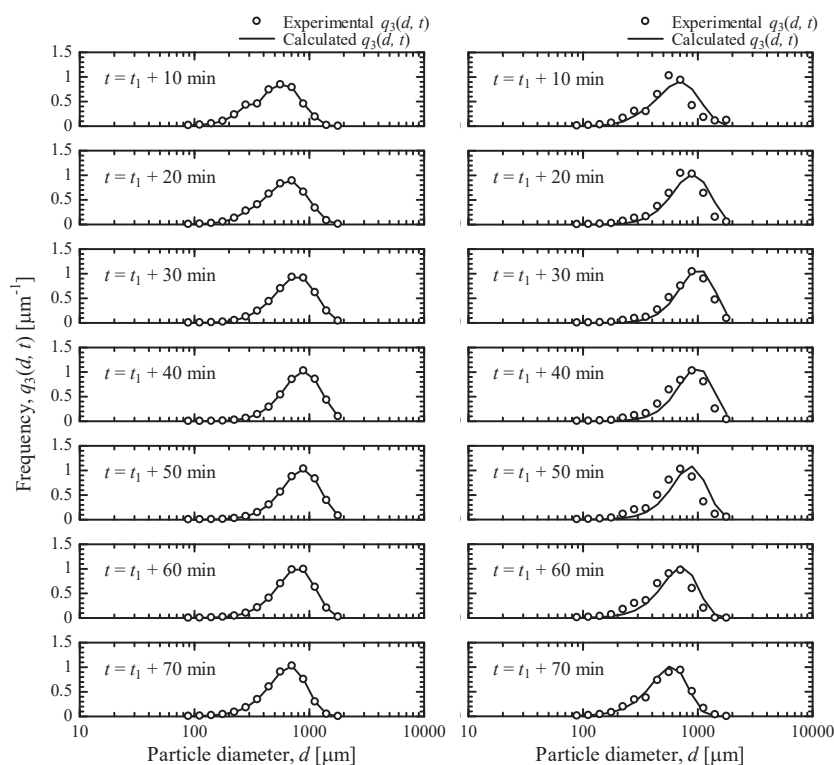


Fig. 10 Changes in experimental and calculated frequency distributions $q_3(d, t)$ in slow (left) and rapid (right) conditions.

条件(iii)においても PBM の計算を行い、粒度分布の実験値との比較を行った結果を Fig. 10 に示す。緩徐条件および急速条件のいずれにおいても、計算値と実験値が良好に一致した。すなわち、標準条件の結果から構築したモデルを用いて、運転条件を変更した場合の粒度分布の推移を予測的に再現できることが検証された。これにより、本 PBM が未知の運転条件に対しても高い汎用性を示すことが判明した。したがって、本モデルで記述される顆粒成長および解砕の機構は、少なくとも実用的なレベルで正しいことが検証された。

3.5 小括

流動層造粒工程において、プロセスパラメータを考慮した新規 PBM を構築するために、流動層造粒機内の粒子運動を DEM-CFD 連成解析により数値シミュレーションした。その結果、以下の結論を得た。(1)フルード数を用いて、1 粒子の衝突頻度関数 $C(t)$ を導出することができた。(2)2 粒子間の衝突頻度関数 $C_{i,j}(t)$ は 1 粒子の衝突頻度関数 $C(t)$ と等しいことが判明した。

この衝突頻度関数と含水率を考慮した合一関数および選択関数により、新規 PBM を提案した。本モデルを用いて算出した粒度分布を、生産スケールでの実験結果と比較検討し、モデルの精度を検証した。さらに、異なる運転条件において予測的に利用が可能であるかを検証した。その結果、以下の結論を得た。(3)本 PBM により算出した粒度分布は、実際のプロセスと同程度に長い時間範囲において、生産スケールの実測値と極めて高い精度で一致した。(4)異なる運転条件についても、本 PBM により粒度分布の時間変化を予測することができた。

4 おわりに

医薬品の製造工程で汎用される流動層造粒法に着目し、工程理解の推進および粒子成長機構の解明を目的として、実生産スケールでの実験結果を基に数値解析およびモデリングに関する基礎的研究を行った。本研究を通じて、流動層造粒・乾燥工程における顆粒凝集・解砕現象を詳細に解明することができただけでなく、PAT ツールにより取得した工程データを解析する手法を構築することができた。今後、構築したモデルや解析手法を用いて、さらなる製剤設計および製造プロセス開発の合理化および最適化を図りたい。

5 謝辞

この度は、仲井賞若手研究者奨励賞を賜り、誠にありがとうございます。身に余る光栄な賞を頂き感謝するとともに、これまでご指導いただいた皆様に、この場をお借りして御礼申し上げます。この受賞論文は、著者の博士論文の中核をなす研究をまとめたものです。本研究を遂行するにあたり、終始多くのご支援とご指導、ご鞭撻を賜りました大阪府立大学大学院工学研究科 綿野 哲教授に心より感謝申し上げます。また、企業人という立場である私に本研究を行う機会を与えてくださり、ご理解とご支援、ご協力をいただきました塩野義製薬株式会社およびシオノギファーマ株式会社の関係者の皆様に深くお礼申し上げます。今後も製剤分野の技術発展に貢献できるよう精進いたします。

参考文献

- 1) ICH Expert Working Group, ICH Harmonized Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8, Revision 2, 2009.
- 2) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Guidance for Industry, PAT-A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance, 2004.
- 3) 大池敦夫, 寺下敬次郎, 宮南啓, 医薬品製造における攪拌造粒, J. Soc. Powder Technol., Jpn., 24, 535-541 (1987).
- 4) H. Leuenberger, Granulation, New techniques, Pharm. Acta Helv., 57, 72-82 (1982).
- 5) P. Holm, T. Schaefer, H. G. Kristensen, Granulation in high-speed mixers Part V. Power consumption and temperature changes during granulation, Powder Technol., 43, 213-223 (1985).
- 6) P. Holm, T. Schaefer, H. G. Kristensen, Granulation in high-speed mixers Part VI. Effects of process conditions on power consumption and granule growth, Powder Technol., 43, 225-233 (1985).
- 7) S. Schildcrout, Rheology of pharmaceutical granulations, J. Pharm. Pharmacol., 36, 502-505 (1984).
- 8) S. Watano, T. Morikawa, K. Miyunami, Kinetics of granule growth in fluidized bed granulation with moisture control, Chem. Pharm. Bull., 43,

- 1764-1771 (1995).
- 9) S. Watano, Direct control of wet granulation processes by image processing system, *Powder Technol.*, 117, 163-172 (2001).
 - 10) A. Burggraef, T. Van Den Kerhof, M. Hellings, J. P. Remon, C. Vervaet, T. De Beer, Evaluation of in-line spatial filter velocimetry as PAT monitoring tool for particle growth during fluid bed granulation, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 76, 138-146 (2010).
 - 11) C. Biggs, R. Boerefijn, M. Buscan, A. Salman, M. Holunslow, Fluidised bed granulation : modelling the growth and breakage kinetics using population balances., *Proc. World Cong. Particle Technol.*, Sydney, pp. 629-636 (2002).
 - 12) H. Tan, A. Salman, M. Holunslow, Kinetics of fluidised bed melt granulation V: Simultaneous modelling of aggregation and breakage, *Chem. Eng. Sci.*, 60, 3847-3866 (2005).
 - 13) K. Hayashi, S. Watano, Investigation of fluidized bed granulation mechanism by using an online particle size monitoring device, *J. Soc. Powder Technol. Jpn.*, 55, 316-323 (2018).
 - 14) T. Tanino, Control of critical quality and performance attributes of powder in manufacturing processes of oral dosage forms and PAT application, *J. Soc. Powder Technol., Jpn.*, 42, 638-647 (2005).
 - 15) T. Uemura, S. Uramatsu, M. Morizane, H. Ichikawa, Y. Fukumori, Usefulness of mixer torque rheometer for pharmaceutical design, *Pharm Tech Jpn.*, 28, 605-611 (2012).
 - 16) 日本粉体工業技術協会, 造粒ハンドブック, オーム社, p.88 (1991).
 - 17) P. A. Wauters, B. Scarlett, L. X. Liu, J. D. Litster, G. M. Meesters, A population balance model for high shear granulation, *Chem. Eng. Commun.*, 190, 1309-1334 (2003).
 - 18) P.A. Cundall, O.D.L. Strack, Discrete numerical model for granular assemblies, *Geotechnique*, 29, 47-65 (1979).
 - 19) T.B. Anderson, R. Jackson, Fluid mechanical description of fluidized beds. Equations of motion, *Ind. Eng. Chem. Fundam.*, 6, 527-539 (1967).
 - 20) Y. Tsuji, T. Kawaguchi, T. Tanaka, Discrete particle simulation of two-dimensional fluidized bed, *Powder Technol.*, 77, 79-87 (1993).
 - 21) M. Sakai, Y. Yamada, Y. Shigeto, Numerical simulation of cohesive particles in a fluidized bed by the DEM coarse grain model, *J. Soc. Powder Technol., Jpn.*, 47, 522-530 (2010).
 - 22) N. Ouchiyama, T. Tanaka, Estimation of the average number of contacts between randomly mixed solid particles, *Ind. Eng. Chem. Fundam.*, 19, 338-340 (1980).
 - 23) N. Ouchiyama, T. Tanaka, Mathematical model in the kinetics of granulation, *Ind. Eng. Chem. Process Des. Develop.*, 13, 383-389 (1974).
 - 24) N. Ouchiyama, T. Tanaka, The probability of coalescence in granulation kinetics, *Ind. Eng. Chem. Process Des. Develop.*, 14, 286-289 (1975).
 - 25) N. Ouchiyama, T. Tanaka, Kinetic analysis of continuous pan granulation. Possible explanations for conflicting experiments and several indications for practice, *Ind. Eng. Chem. Process Des. Develop.*, 20, 340-348 (1981).
 - 26) S. Watano, T. Morikawa, K. Miyanami, Mathematical model in the kinetics of agitation fluidized bed granulation. Effects of moisture content, damping speed and operation time on granule growth rate, *Chem. Pharm. Bull.*, 44, 409-415 (1996).
 - 27) A.A. Adetayo, J.D. Litster, S.E. Pratsinis, B. J. Ennis, Population balance modelling of drum granulation of materials with wide size distribution, *Powder Technol.*, 82, 37-49 (1995).
 - 28) K. Hayashi, H. Nakamura, S. Watano, Numerical study on granule aggregation and breakage in fluidized bed granulation by a novel PBM with DEM-CFD coupling approach, *Powder Technol.*, 360, 1321-1336 (2020).
 - 29) H. Hertz, Über die berührung fester elastischer Körper (On the contact of rigid elastic solids). In : *Miscellaneous Papers*. Jones and Schott, Editors, *J. reine und angewandte Mathematik* 92, Macmillan, London (1896), p. 156 English translation : H. Hertz (1882).
 - 30) R.D. Mindlin, Compliance of elastic bodies in contact, *J. Appl. Mech.*, 16, 259-268 (1949).
 - 31) R.D. Mindlin, H. Deresiewicz, Elastic spheres in contact under varying oblique forces, *ASME*, September, 327-344 (1953).

- 32) Y. Tsuji, T. Tanaka, T. Ishida, Lagrangian numerical simulation of plug flow of cohesionless particles in a horizontal pipe, Powder Technol., 71, 239-250 (1992).
- 33) E. Sakaguchi, E. Ozaki, T. Igarashi, Plugging of the flow of granular materials during the discharge from a silo, Int. J. Mod. Phys. B, 7, 1949-1963 (1993).
- 34) C.-Y. Wen, Y.H. Yu, Mechanics of fluidization, Chem. Eng. Prog. Symp., 62, 100-111 (1966).
- 35) S. Ergun, Fluid flow through packed columns, Chem. Eng. Prog., 48, 89-94 (1952).
- 36) D. Gidaspow, R. Bezburuah, J. Ding, Hydrodynamics of circulating fluidized beds, kinetic theory approach., In Fluidization VII, Proc. 7th Eng. Fund. Conf. on Fluidization, 75-82 (1992).
- 37) M.J. Hounslow, R.L. Ryall, V.R. Marshall, A discretized population balance for nucleation, growth, and aggregation, AIChE Journal, 34, 1821-1832 (1988).
- 38) A. Dubey, A. Sarkar, M.G. Ierapetritou, C.R. Wassgren, M.J. Muzzio, Computational approaches for studying the granular dynamics of continuous blending processes, 1 DEM based methods., Macromol. Mater. Eng., 296, 290-307 (2011).
- 39) M. Sen, D. Barrasso, R. Singh, R. Ramachandran, A multi-scale hybrid CFD-DEM-PBM description of fluid-bed granulation process, Processes, 2, 89-111 (2014).
- 40) H. Tan, M. Goldschmidt, R. Boerefijn, M. Hounslow, A. Salman, J. Kuipers, Building population balances for fluidized bed granulation : lessons from kinetic theory of granular flow, Powder Technol., 142, 103-109 (2004).
- 41) P.C. Kapur, D.W. Fuerstenau, Coalescence model for granulation, Ind. Eng. Chem. Proc. Design Dev., 8, 56-62 (1969).
- 42) S. Cooper, C.J. Coronella, CFD simulations of particle mixing in a binary fluidized bed, Powder Technol., 151, 27-36 (2005).
- 43) K. Hayashi, S. Watano, Novel population balance model for granule aggregation and breakage in fluidized bed granulation and drying, Powder Technol., 342, 664-675 (2019).

紙面づくりに参加しませんか！（原稿等の募集）

「製剤機械技術学会誌」編集委員会では、紙面のさらなる充実を図ることを目的として会員各位から以下の原稿を募集しています。一般社会動向や本会関連動向、製剤機械技術に関連して日ごろ感じていること、本誌を見た感想、また紙面を飾るイラスト・写真等々、なんでも結構です。どしどしお寄せください。寄せられた原稿は下記の指針に従い編集委員会で採否を検討し、採用原稿は適宜本誌に掲載させていただきます。

【募集内容】

1. オピニオン（会員の声）：従来から募集しているものです。日ごろの皆様の意見をお寄せください。刷り上がり 1/2 から 1 頁以内。タイトルを付けて提出してください。
2. ショートコーナー（新設）：本会に関連する話題（本誌記事に関するコメントも含む）、思いなどを簡潔にまとめたもので、刷り上がり 1/4 から 1/2 頁以内。専門技術用語の解説、Q & A 集なども含む。
3. Book review：本会会員に有益と思われる新書、成書の紹介、読後感等。刷り上がり 1/4 から 1 頁程度。
4. 会告：本会主催以外の関連学会やセミナーなどの案内。刷り上がり 1 頁以内。
5. イラスト・写真：本会会員オリジナルのイラスト、絵、写真など。印刷は白黒になります。
たとえば歴史的な製剤機械や建築物、人物の写真にタイトルまたは逸話を添えて。
必ずしも製剤機械技術に関連しない趣味の写真でも可。

【投稿規定】

1. 投稿資格者：本会会員であること。
2. 文字数またはスペース：刷り上がり 1/4 頁とは 400 字程度、1/2 頁とは 800 字程度に相当する。
3. 採用の可否：原稿は随時受付、採用掲載の可否及び掲載箇所・時期は編集委員会が決定する。
投稿者の氏名は希望によりイニシャルも可。編集委員会により一部修正またはタイトルを付加することがある。採用された場合には、投稿者にその旨を連絡する。
4. 原稿料及び著作権：採用された場合、薄謝を進呈する（会告を除く）。また著作権は製剤技術学会に属する。
5. 投稿先：製剤機械技術学会誌 編集委員会： e-mail : info@seikiken.or.jp