

## 流動層ジェットミルによる原薬粒子の形状変化

福中唯史,<sup>\*,a,b</sup> 澤口幸太,<sup>b</sup> Boris Golman,<sup>b</sup> 篠原邦夫<sup>b</sup>

## Variation in Particle Shape of Active Pharmaceutical Ingredients Prepared by Fluidized-bed Jet-milling

Tadashi FUKUNAKA,<sup>\*,a,b</sup> Kohta SAWAGUCHI,<sup>b</sup> Boris GOLMAN,<sup>b</sup> and Kunio SHINOHARA<sup>b</sup>  
Process R & D, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.,<sup>a</sup> 3-9-1 Kamimutsuna, Okazaki City 444-0858, Japan,  
and Division of Chemical Process Engineering, Graduate School of Engineering, Hokkaido  
University,<sup>b</sup> Nishi 8, Kita 13, Kita-ku, Sapporo City 060-8628, Japan

(Received February 25, 2005; Accepted August 9, 2005)

In pharmaceutical industries, most active pharmaceutical ingredients are poorly water soluble, and therefore milling processes are important to obtain fine particles that can be easily dissolved in the body. However, the main purpose of milling is micronization of particles. From the viewpoint of fine particle preparation in the formulation process, milling has not been investigated sufficiently. In this paper, ethenzamide was milled under various operating conditions using a fluidized-bed jet-mill. It was found that not only the particle size but also the particle shape varied with the milling conditions. The relationship between particle shape and milling conditions has been obtained experimentally.

**Key words**—particle shape; ethenzamide; operating condition; fluidized-bed jet-mill; active pharmaceutical ingredient

## 緒 言

現在使われている医薬品原薬の多くは水に対して難溶解性であり体内での溶解性が悪いという問題点がある。そのため、原薬は粉碎により微粒化することで溶解性を高めて使用されている。しかし、これまで粉碎工程における主な目的は粒子の微粒化であり、製剤化工程で成形される錠剤に要求される強度や溶解性などの粉体特性を考慮した粒子調製の視点からは十分検討されていない。

これまで粉碎による粒子形状の変化に関する研究<sup>1,2)</sup>はなされてきてはいるが、その目的は粉碎プロセスを評価するためのものであった。最近、筆者らによって粒子形状が溶解速度や粒子間付着力に及ぼす影響について定量的に検討され始めている。<sup>3,4)</sup>しかしながら、製剤化工程における目的に合った粒子物性を持つ粒子を調製するための手法や粉碎機の実験条件との関係については研究されていない。

そこで本研究では、難溶解性の医薬品原薬である

エテンザミドをモデルサンプルとし、付着性や、コンタミネーション、熱的変質などによる運転中のトラブルが少ないと言われている<sup>5)</sup>流動層ジェットミルによる粉碎物の粒子形状指数と操作条件の関係について実験的に検討した。

## 実 験

**1. 試料調製** 粉碎原料として、針状で凝集性が高い医薬品原薬であるエテンザミド ( $C_9H_{11}NO_2$ : 165.19, 1250 kg/m<sup>3</sup>, 平均粒子径 29.8 μm, 岩城製薬<sup>6)</sup>社製) を用いて、流動層ジェットミル (ホソカワミクロン<sup>7)</sup>社製カウンタージェットミル 100AFG型) により粉碎物を調製した。その概略構造は、本体下部の粉碎ゾーンと上部の分級ゾーンで構成されている。粉碎機上部から供給された原料は下部に設置された3本のノズルから水平に噴射される粉碎ガス (0.15—0.60 MPa) によって加速され、中央部分で衝突し、循環流を伴う希薄流動層を形成しながら粉碎される。粉碎された粒子は上部に設置された回転式分級機 (5000—22000 rpm) によって分級される。これは遠心力を利用した遠心分級であるため、回転場の粒子に働く遠心力とガス流による抗力

<sup>a</sup>万有製薬<sup>8)</sup>合成技術研究所, <sup>b</sup>北海道大学大学院工学研究科有機プロセス工学専攻

e-mail: tadashi\_fukunaka@merck.com

の釣り合いは、Eq. (1)で表される。

$$\phi_v X_c^3 \rho_p v_t^2 / r = 12 \phi_a \mu X_c u_r \quad (1)$$

その結果、分離限界粒子径  $X_c$  は、Eq. (2)で与えられる。<sup>5)</sup>

$$X_c = \frac{2}{v_t} \sqrt{\frac{3 \phi_a \mu u_r}{\rho_p}} \quad (2)$$

ここで、 $\phi_v$ 、 $\phi_a$  及び  $\phi$  はそれぞれ体積、表面積及び比表面積形状係数、 $v_t$  は回転体周速、 $r$  は回転体半

径、 $\rho_p$  は粒子密度、 $u_r$  は吹き込み風速、 $\mu$  は粉砕ガス粘度である。実験装置の概略図を Fig. 1 に示す。粉砕物の調製は、所定量の原料をあらかじめ粉砕機上部から機内に仕込んでおき、製品粒子を粉砕機下流に設置した集塵機から連続的に回収する準回分式で行った。実験条件としては、粉砕時間、粉砕ノズル径、粉砕ガス圧、分級機回転速度及び原料仕込み量があり、その組み合わせを Table 1 に示す。

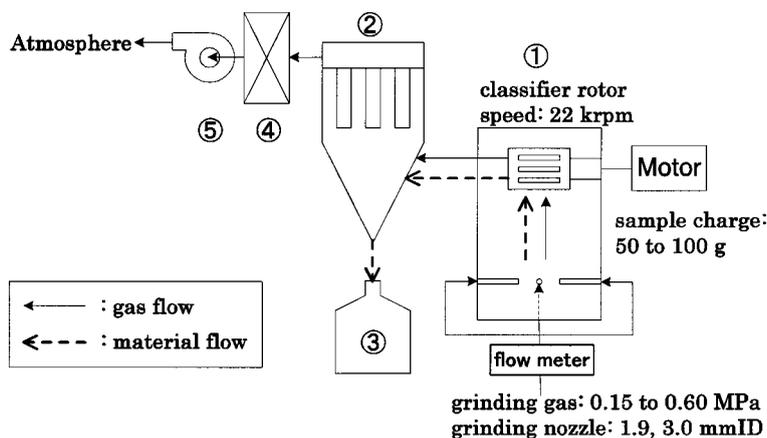


Fig. 1. Schematic Diagram of Experimental Equipment for Fluidized-bed Jet-mill  
①Fluidized-bed jet-mill, ②Bag filter, ③Product-recovery pot, ④HEPA filter, ⑤Blower.

Table 1. Experimental Conditions

| Sample #  | Time $t$ (s) | Nozzle dia. $d$ (mm) | Gas press. $P$ (MPa) | Gas flow rate $Q$ (m <sup>3</sup> /min) | Sample charge $F$ (g) | Averaged shape index: $K_{av}$ (—) | Mean particle dia.: $X_m$ ( $\mu$ m) |
|-----------|--------------|----------------------|----------------------|---|-----------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| un-milled | —            | —                    | —                    | —                                       | —                     | 0.497                              | 29.8                                 |
| # 1       | 60           | 1.9                  | 0.3                  | 0.40                                    | 100                   | 0.567                              | 3.1                                  |
| # 2       | 60           | 1.9                  | 0.4                  | 0.50                                    | 100                   | 0.611                              | 4.5                                  |
| # 3       | 60           | 1.9                  | 0.6                  | 0.65                                    | 50                    | 0.609                              | 6.3                                  |
| # 4       | 60           | 3.0                  | 0.3                  | 0.98                                    | 100                   | 0.666                              | 8.3                                  |
| # 5       | 60           | 1.9                  | 0.6                  | 0.65                                    | 100                   | 0.628                              | 10.5                                 |
| # 6       | 120          | 1.9                  | 0.6                  | 0.65                                    | 100                   | 0.626                              | 6.0                                  |
| # 7       | 60           | 1.9                  | 0.3                  | 0.40                                    | 50                    | 0.639                              | 4.5                                  |
| # 8       | 60           | 1.9                  | 0.4                  | 0.50                                    | 50                    | 0.619                              | 4.1                                  |
| # 9       | 60           | 1.9                  | 0.5                  | 0.60                                    | 50                    | 0.671                              | 4.1                                  |
| # 10      | 60           | 1.9                  | 0.3                  | 0.40                                    | 80                    | 0.641                              | 4.6                                  |
| # 11      | 60           | 1.9                  | 0.4                  | 0.50                                    | 80                    | 0.636                              | 5.1                                  |
| # 12      | 60           | 1.9                  | 0.5                  | 0.60                                    | 80                    | 0.647                              | 4.8                                  |
| # 13      | 60           | 3.0                  | 0.15                 | 0.62                                    | 50                    | 0.643                              | 6.0                                  |
| # 14      | 60           | 3.0                  | 0.18                 | 0.69                                    | 50                    | 0.682                              | 5.5                                  |
| # 15      | 60           | 3.0                  | 0.15                 | 0.62                                    | 80                    | 0.659                              | 5.4                                  |
| # 16      | 60           | 3.0                  | 0.18                 | 0.69                                    | 80                    | 0.668                              | 5.8                                  |

粉碎機の運転は分級機回転数を最大速度 22000 rpm に固定した状態で、粉碎に影響する操作変数である粉碎ノズル径、粉碎ガス圧及び原料仕込み量を変化させて実施した。

## 2. 粒子物性測定

**2-1. 粒度分布測定** レーザー回折式粒度分布測定装置（日機装機社製 MICROTRACK HRA Model: 9320-X100）を用いて湿式法で測定した。試料は 0.25 wt% レシチン（和光純薬工業株式会社製）の Isopar-G（エクソンモービル(有)社製）溶液 10 cm<sup>3</sup> に適当量を懸濁させて調製した。

**2-2. 粒子形状解析** 粒子の形状は、SEM で撮影した試料写真を画像処理ソフト Optimas (ver. 6.5, Media Cybernetics 社製) で試料と背景に二値化した後、粒子輪郭を直角座標法で Fourier 解析し、<sup>6)</sup> 近似楕円の短長軸比として形状指数  $K$  を算出した。なお、本報で用いられている平均形状指数  $K_{av}$  は各粉碎条件で得られた 30 個の粒子の  $K$  の平均値とした。Figure 2 に粒子の SEM 写真とそれらの形状指数を示す。

## 結果と考察

**1. 粒度分布** 粉碎前後の試料の粒度分布を Fig. 3 に、平均粒子径  $X_m$  を Table 1 に示す。グラフから粉碎後の製品の粒度分布は粉碎ガス圧が低く、仕込み量が減るにつれシャープになっているのが分かる。この傾向がよく表れているのが Fig. 3 (a) のグラフで、粉碎ガス圧が増大する順に Run # 1, 2, 5, 仕込み量が増大する順に Run # 3, 5 の結果となる。これは粉碎ガス圧が低いと、分級機の回転数を一定にしているため Eq. (2) 中の分級機の吹き込み風速  $u_r$  が小さくなることで、分離粒子径が小さくなる上、粒子の機内滞留時間が増加し、仕込み量が少ないと単位重量当りの粉碎エネルギーが増加し、ともに機内で十分粉碎が行われるようになるためと考えられる。さらに、粉碎時間が長くなると製品の粒度分布がシャープになっているのは、本実験を準回分式で行っているため、時間とともに機内粒子のホールドアップが減り、希薄な系における粒子表面での摩砕効果が支配的になるためと考えられる。

**2. 形状指数に及ぼす粉碎条件の影響** 粉碎後、製品として機外に排出した粉碎物(機外粉碎物)

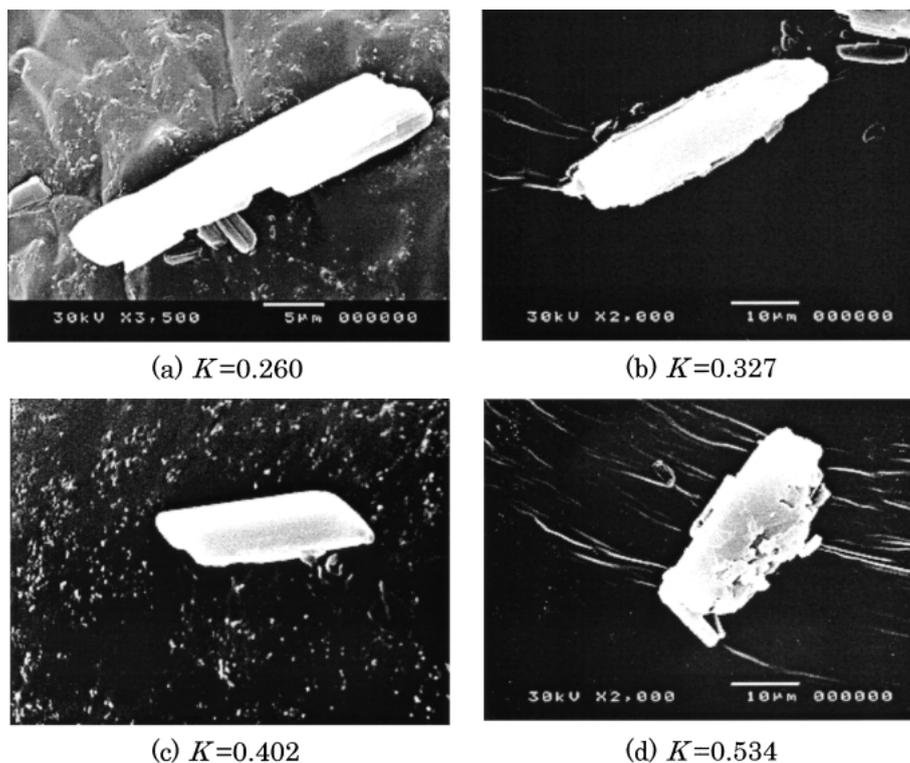
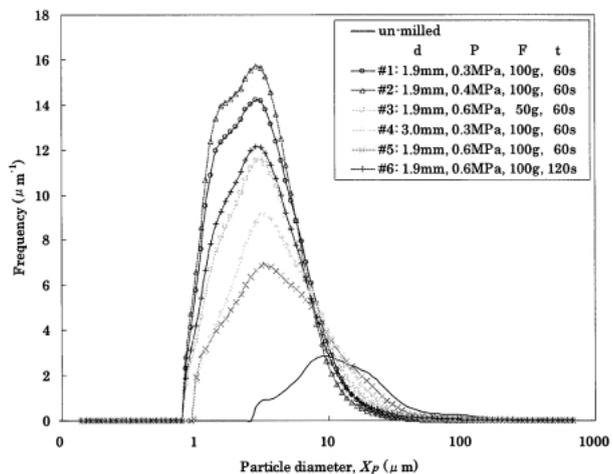
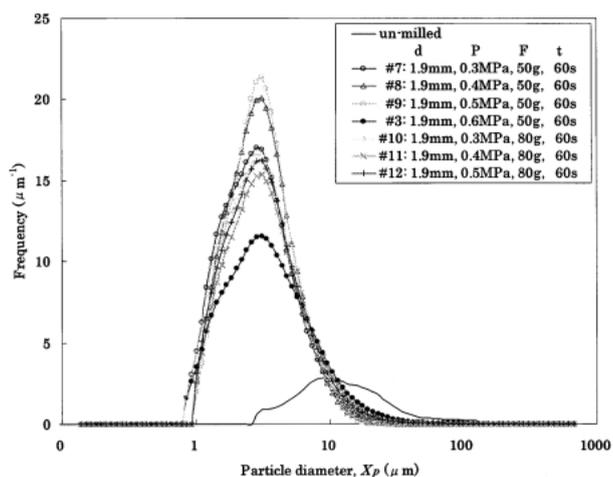


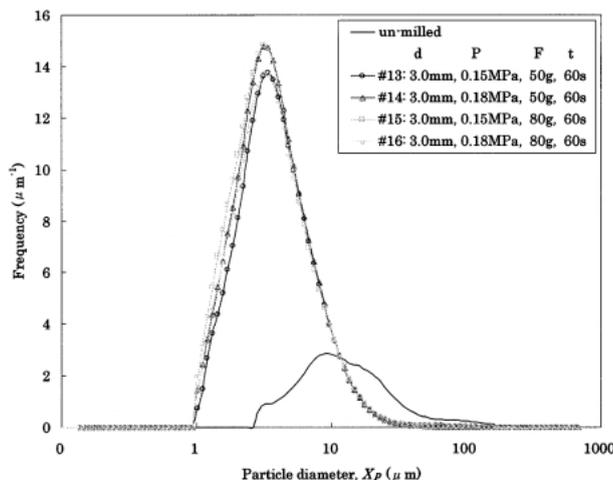
Fig. 2. Relationship between Particle Shape and Shape Index



(a)



(b)



(c)

Fig. 3. Particle Size Distributions of Fed and Ground Samples

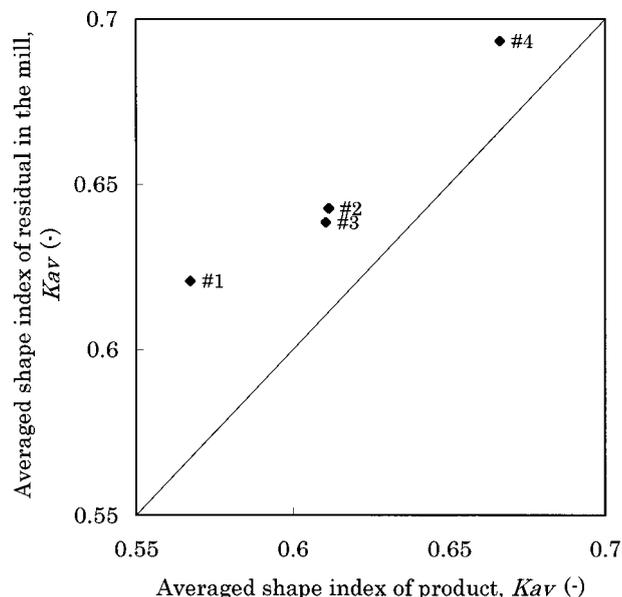


Fig. 4. Relationship between  $K_{av}$  Values of Product and Residual Inside the Mill

と機内に残った残留物（機内残留物）の平均形状指数  $K_{av}$  の関係を Fig. 4 に示す. 両者の平均形状指数には正の相関があり,  $K_{av}$  の値は機外よりも機内の方が大きくなることが分かった. 通常, 形状指数  $K$  は原料において小さく, 粉碎されるにつれ大きくなると考えられるが, 今回の機外粉碎物中には粉碎されて  $K$  が大きくなった粒子に加えて, 分級により短時間で原料中のほとんど粉碎されることなく粉碎機を通過可能な  $K$  の小さい粒子も含まれていたため平均として小さくなったと考えられる. 一方, 機内残留物は Eq. (2) で表される分級機の分離粒子径に到達しない大きなものは, 機内において再循環し, 十分に粉碎されるため  $K$  が大きくなったと考えられる.

3. 粉碎条件と形状指数の関係

粉碎ガス圧と製品粒子の平均形状指数  $K_{av}$  の関係を Fig. 5(a) に示す. ここでパラメーターは原料充填量と粉碎ノズル径である. また Fig. 5(b) に粉碎時間による平均形状指数の変化を示す. Figure 5(a) からバラツキはあるものの粉碎ガス圧が上がると,  $K_{av}$  も大きくなっている傾向がみられる. 同様に, ノズル径が大きくなると,  $K_{av}$  が大きくなるのが分かる. これは粉碎ガス圧及びノズル径の増大とともに粉碎ガス流量  $Q$  が増加し, 粉碎エネルギーが増大したためと考えられる. 原料仕込み量の影響は多少バラツキがみられるものの今回の実験範囲では 80 g が最適で

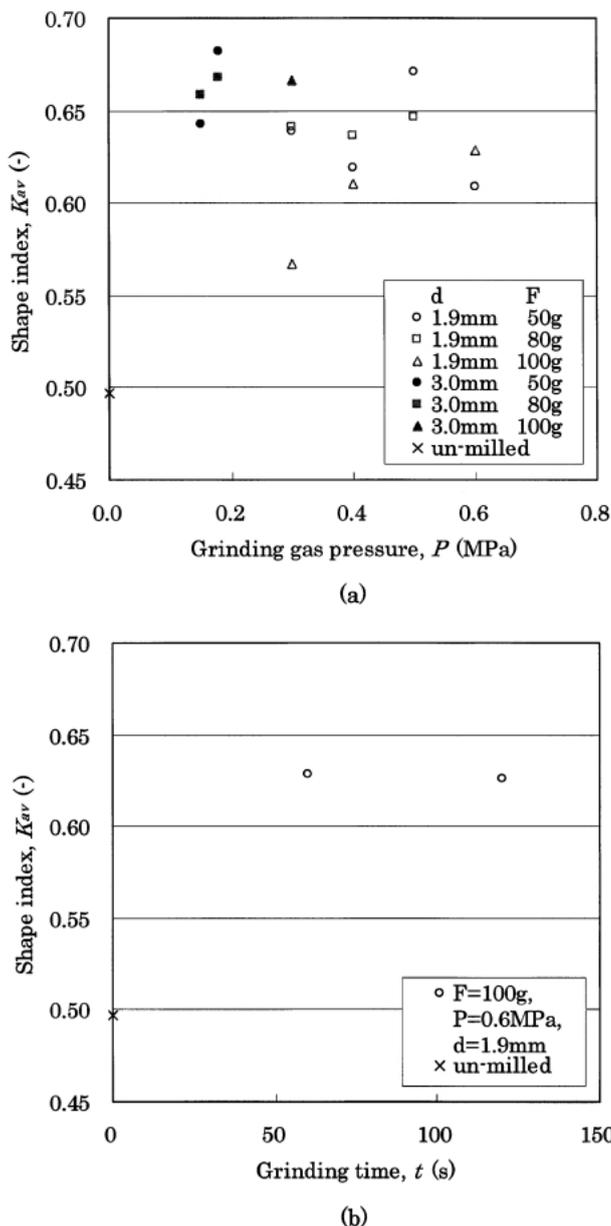


Fig. 5. Effects of Operating Parameters on  $K_{av}$   
 (a) Grinding gas pressure, (b) Grinding time.

あるように思われる。これは仕込み量が少なすぎると粒子同士の衝突確率が減少し、多すぎると単位重量当りの粉碎エネルギーが減少するためと考えられる。また 1 データではあるが、Fig. 5 (b) から平均形状指数に及ぼす粉碎時間の影響は前述の粒度分布ほど大きくないことが分かった。

**4. 粉碎条件と粒子物性の関係** Figures 6, 7 に粉碎ガス流量に対する製品粒子の平均形状指数  $K_{av}$  及び平均粒子径  $X_m$  の関係をそれぞれ示す。ここでパラメーターは原料仕込み量と粉碎ノズル径である。横軸の粉碎ガス流量はノズル径と粉碎圧の効

果を 1 つに纏められることを示している。粉碎ガス流量が大きくなると平均形状指数及び平均粒子径はともに大きくなっているのが分かる。これは、粉碎ガス流量が上がると粉碎エネルギーが大きくなるため粒子の粉碎が進み、粒子が球状化されて平均形状指数が増大したと考えられる。また平均粒子径については、流量の狭い範囲では流量の増加による粉碎効果で粒子径がわずかに減少しているが、流量を大きく増加させると Eq. (2) より分離粒子径  $X_c$  が増大するため、これに影響して増大したと考えられる。

次に  $K_{av}$  及び  $X_m$  を粉碎ガス流量及び仕込み量の関数とした Eqs. (3), (4) の実験式でそれぞれ表し、各係数を最小二乗法により求めた。グラフ中の点線、一点鎖線は Eqs. (3), (4) による計算結果である。係数の比較により  $K_{av}$ ,  $X_m$  いずれにおいても粉碎ガス流量の影響が大きいことが分かった。なお、Eq. (4) 中の  $Q$  の乗数、 $b_2$ 、が Eq. (2) に対応して 0.5 にならないのは、製品の平均粒子径、 $X_m$ 、と分級機における分離径、 $X_c$ 、は本質的に異なり、Fig. 3 に示したように粉碎ガス流量が同じでも粉碎条件が異なれば粒度分布が異なる結果からも確認できる。

$$K_{av} = a_1 \times Q^{b_1} \times (F/100)^{c_1} \quad (3)$$

$$a_1 = 0.6688, b_1 = 0.1139, c_1 = -0.04448$$

$$X_m = a_2 \times Q^{b_2} \times (F/100)^{c_2} \quad (4)$$

$$a_2 = 8.362, b_2 = 0.8484, c_2 = 0.1138$$

Figure 8 に製品粒子の平均粒子径  $X_m$  と平均形状指数  $K_{av}$  の関係を示す。グラフから実験範囲内では両者は比例関係にあり、これは Figs. 6, 7 の両関係から明らかである。結果として粉碎条件を変えることで粒子物性を調節できることが分かった。

## 結 語

流動層ジェットミルによる原葉粒子の物性変化について検討した結果、以下の知見が得られた。

- 1) 機外粉碎物と機内残留物の平均形状指数には正の相関があり、その値は機外よりも機内の方が大きくなることが分かった。
- 2) 粉碎後粒子の形状指数に大きな影響を与えるのは粉碎ガス圧と粉碎ノズル径であり、これらが大きくなると粉碎ガス流量が大きくなり、粉碎が促進されるため粒子の形状指数が大きくなると考えられる。
- 3) 分級機が同一回転数では、粒子の形状指数と粒子径との関係は比例関係にあり、粒子を粉碎で調製

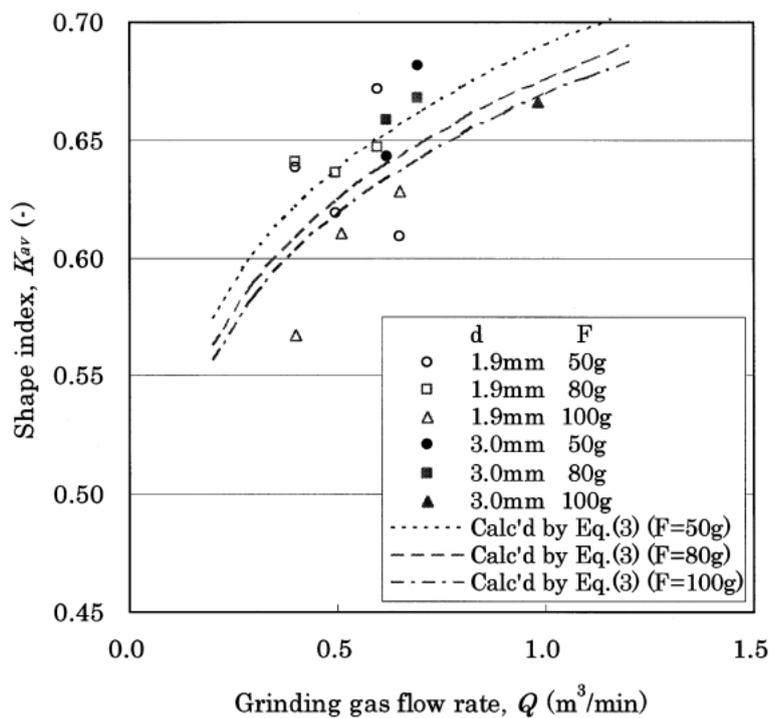


Fig. 6. Effect of Grinding Gas Flow Rate on  $K_{av}$

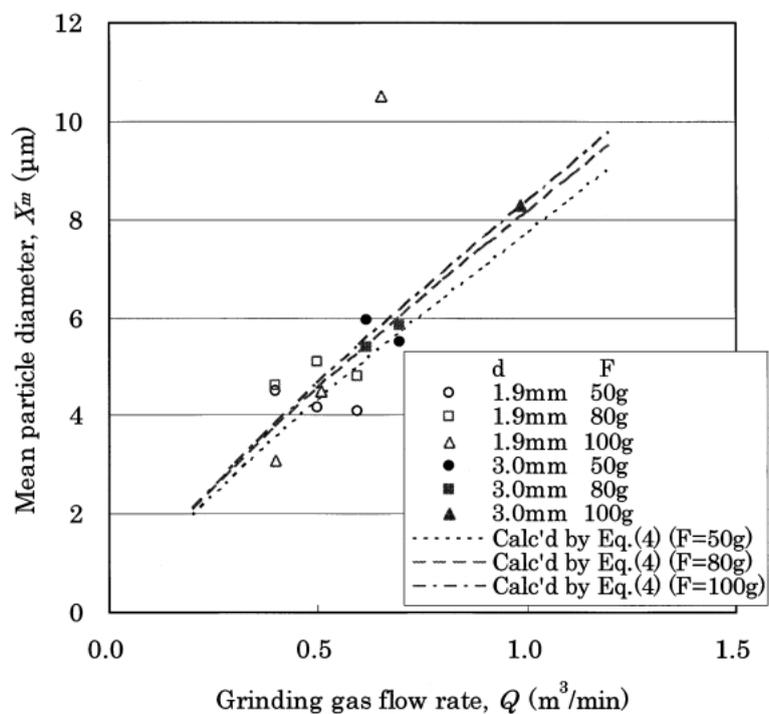
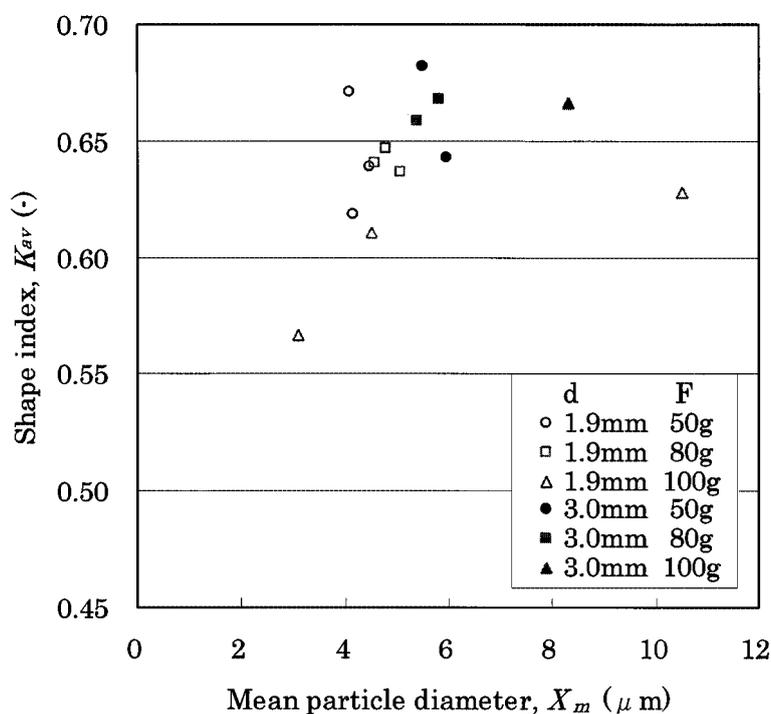


Fig. 7. Effect of Grinding Gas Flow Rate on  $X_m$

する際には粉碎ガス流量を調節することで、形状及び大きさの異なる粒子を得ることができることが分かった。

#### NOMENCLATURE

- $a, b, c$  : proportional constants (—)  
 $d$  : grinding nozzle diameter (mm)

Fig. 8. Relationship between  $X_m$  and  $K_{av}$ 

$F$  : amount of sample charge (g)

$K$  : shape index of particle as ellipse's short to long axis (—)

$K_{av}$  : averaged shape index (—)

$\phi$  : specific surface shape coefficient (—)

$\phi_a$  : surface shape coefficient (—)

$\phi_v$  : volume shape coefficient (—)

$P$  : grinding gas pressure (MPa)

$Q$  : grinding gas flow rate ( $\text{m}^3/\text{min}$ )

$r$  : radius of classifier rotor (m)

$t$  : grinding time (s)

$u_r$  : radial gas velocity through classifier rotor (m/s)

$v_t$  : rotation speed of classifier rotor (m/s)

$X_c$  : diameter of particle cut off by classifier rotor (m)

$X_m$  : mean particle diameter ( $\mu\text{m}$ )

$X_p$  : particle diameter ( $\mu\text{m}$ )

$\mu$  : viscosity of grinding gas ( $\text{Pa} \cdot \text{s}$ )

$\rho_p$  : density of particle ( $\text{kg}/\text{m}^3$ )

## REFERENCES

- 1) Akbarieh M., Tawashi R., *Int. J. Pharm.*, **35**, 81–89 (1987).
- 2) Chan L. W., Lee C. C., Heng P. W. S., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **28**, 939–947 (2002).
- 3) Ito R., Nishimura M., Golman B., Shinohara K., Fukunaka T., *Kagaku Kogaku Ronbunshu*, **31**, 1–4 (2005).
- 4) Fukunaka T., Sawaguchi K., Golman B., Shinohara K., *J. Pharm. Sci.*, **94**, 1004–1012 (2005).
- 5) Fukunaka T., Tom J. W., *J. Soc. Powder Tech., Jpn*, **40**, 655–663 (2003).
- 6) Otani M., Minoshima H., Uchiyama T., Shinohara K., Takayashiki K., Ura T., *J. Soc. Powder Tech., Jpn*, **32**, 151–157 (1995).