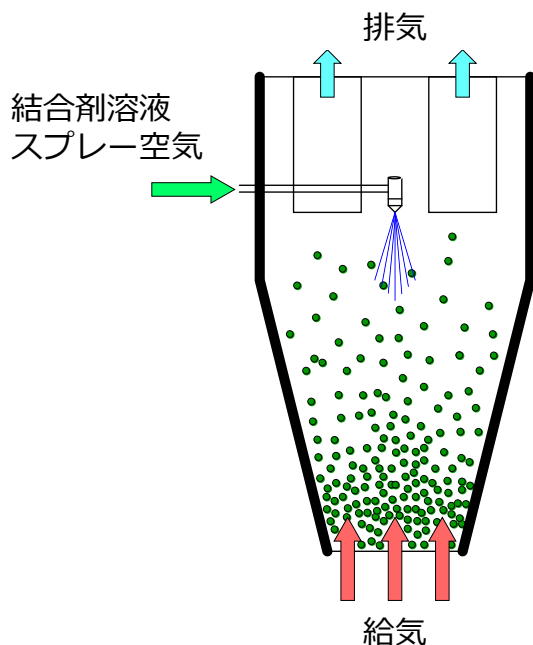


背景と目的

流動層造粒機は、錠剤成形用顆粒の造粒において多用されているが、多くの操作パラメータの複雑なバランスにより成り立っているため、最適な造粒条件を設定することが容易ではない。安定した品質の錠剤を製造するためには、「製造工程での品質の作り込み(Quality by Design)^{※)}」の考え方が重要であり、製造工程を理解し、原料や工程など品質に影響する因子を特定し、管理する必要がある。

錠剤成形用顆粒の仕上がり具合は、錠剤の物性に反映されるため、錠剤の製造において「造粒」は最も重要な工程の一つである。本研究では、直交表を利用した多変量的な実験を行い、流動層造粒機の操作パラメータが錠剤成形用顆粒および錠剤の物性に及ぼす影響について分析・評価した。

※) 事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法。
製品品質は製品検査で担保されるのではなく、管理された工程で担保される。



流動層造粒機による造粒の模式図

流動層造粒機の操作パラメータ

スプレーノズルの位置（高さ）、スプレー液速度、スプレー空気圧（ミスト径）、スプレー空気量、給気温度、給気風量、給気湿度、原料仕込量、結合剤溶液濃度、薬物の種類（親水性、疎水性）・量、結合剤の種類・量、賦形剤の種類・配合など

造粒条件 ≡ 操作パラメータの組み合わせ



顆粒の物性、錠剤の物性

実験方法

アセトアミノフェン(Acetaminophen)をモデル薬物として使用。
 流動層造粒機の操作パラメータから8種類を選定し、 L_{18} 直交表に割り付けて造粒後、顆粒の物性を測定。
 統一した条件下で錠剤を成形し(8mmφ, 200mg/錠, 成形圧10kN), 錠剤の物性を測定。
 流動層造粒機の操作パラメータ, 顆粒物性および錠剤物性との関係を分析・評価。

錠剤の処方

| | | |
|-----|-----------------------|-------|
| 主薬 | アセトアミノフェン(AAP) | 30 % |
| 賦形剤 | 乳糖/コーンスターチ | 66 % |
| 結合剤 | ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L) | 3.5 % |
| 滑沢剤 | ステアリン酸マグネシウム(Mg-St) | 0.5 % |
| 合計 | | 100 % |

* Mg-Stは錠剤成形時に添加する。造粒した顆粒には含まれない。

制御因子（操作パラメータ）と水準

| 因子 \ 水準 | 1 | 2 | 3 |
|---------------------------|---------|---------|---------|
| A ノズル位置 | 標準 | 高い | - |
| B 結合剤液濃度(%) | 5 | 7 | 10 |
| C スプレー液速度(g/min) | 5 | 10 | 15 |
| D スプレー空気圧(MPa) | 0.06 | 0.1 | 0.2 |
| E 給気温度(°C) | 60 | 70 | 80 |
| F 給気風量(m ³ /h) | 30 | 40 | 50 |
| G 仕込量(g) | 700 | 1000 | 1500 |
| H 賦形剤比率(%) | 50 / 50 | 70 / 30 | 90 / 10 |

賦形剤比率は、賦形剤中の乳糖/コーンスターチの比率(%)を表す。

L_{18} 直交表への操作パラメータの割り付け

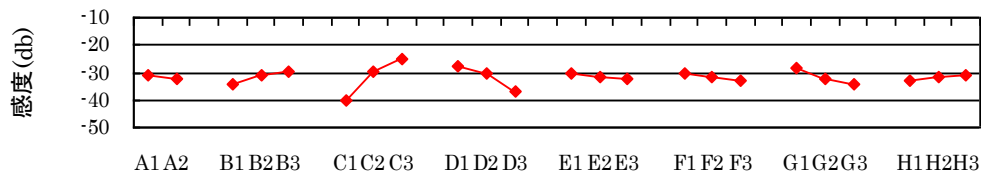
| 行\列 No. | A ノズル位置 | B 結合剤液濃度 | C スプレー液速度 | D スプレー空気圧 | E 給気温度 | F 給気風量 | G 仕込量 | H 賦形剤比率 |
|------------|------------|-------------|--------------|--------------|-----------|-----------|----------|------------|
| 1 | 標準 | 5 | 5 | 0.06 | 60 | 30 | 700 | 50 / 50 |
| 2 | 標準 | 5 | 10 | 0.1 | 70 | 40 | 1000 | 70 / 30 |
| 3 | 標準 | 5 | 15 | 0.2 | 80 | 50 | 1500 | 90 / 10 |
| 4 | 標準 | 7 | 5 | 0.06 | 70 | 40 | 1500 | 90 / 10 |
| 5 | 標準 | 7 | 10 | 0.1 | 80 | 50 | 700 | 50 / 50 |
| 6 | 標準 | 7 | 15 | 0.2 | 60 | 30 | 1000 | 70 / 30 |
| 7 | 標準 | 10 | 5 | 0.1 | 60 | 50 | 1000 | 90 / 10 |
| 8 | 標準 | 10 | 10 | 0.2 | 70 | 30 | 1500 | 50 / 50 |
| 9 | 標準 | 10 | 15 | 0.06 | 80 | 40 | 700 | 70 / 30 |
| 10 | 高 | 5 | 5 | 0.2 | 80 | 40 | 1000 | 50 / 50 |
| 11 | 高 | 5 | 10 | 0.06 | 60 | 50 | 1500 | 70 / 30 |
| 12 | 高 | 5 | 15 | 0.1 | 70 | 30 | 700 | 90 / 10 |
| 13 | 高 | 7 | 5 | 0.1 | 80 | 30 | 1500 | 70 / 30 |
| 14 | 高 | 7 | 10 | 0.2 | 60 | 40 | 700 | 90 / 10 |
| 15 | 高 | 7 | 15 | 0.06 | 70 | 50 | 1000 | 50 / 50 |
| 16 | 高 | 10 | 5 | 0.2 | 70 | 50 | 700 | 70 / 30 |
| 17 | 高 | 10 | 10 | 0.06 | 80 | 30 | 1000 | 90 / 10 |
| 18 | 高 | 10 | 15 | 0.1 | 60 | 40 | 1500 | 50 / 50 |
| 最適条件 | 高 | 10 | 15 | 0.1 | 70 | 30 | 700 | 70 / 30 |
| 現行条件 | 標準 | 7 | 12 | 0.1 | 70 | 40 | 1000 | 70 / 30 |

各操作パラメータの単位は省略。賦形剤比率は、賦形剤中の乳糖/コーンスターチの比率(%)を表す。

結果 1

造粒時の操作パラメータと顆粒物性との関係

評価項目：顆粒物性（粒度分布（50%粒子径，90%粒子径），ゆるめかさ密度，かためかさ密度）
 感度（品質工学における指標，造粒速度に関連する）
 解析内容：評価項目ごとの要因効果図（操作パラメータの水準ごとの平均値）の作成，
 分散分析による操作パラメータの影響評価

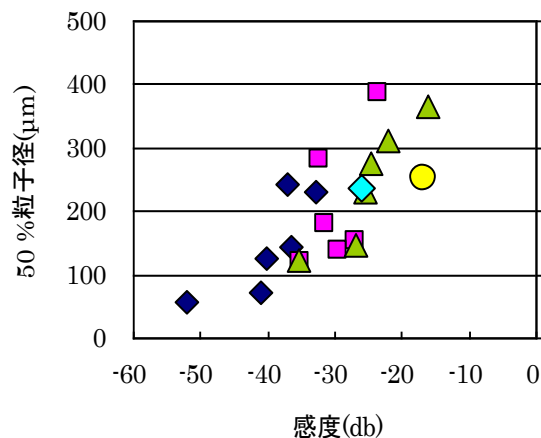


感度の要因効果図

A：ノズル高さ， B：結合剤溶液濃度， C：スプレー液速度，
 D：スプレー空気圧， E：給気温度， F：給気風量，
 G：原料仕込量， H：賦形剤比率

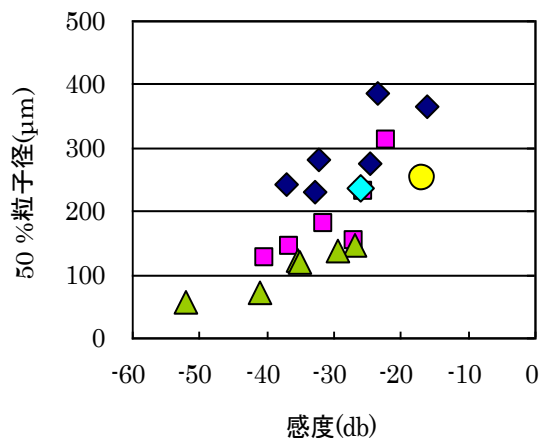
造粒速度に関連する感度に影響する重要工程パラメータ

スプレー液速度， スプレー空気圧： $p < 0.01$ → 粒子径に影響する
 結合剤溶液濃度， 原料仕込量： $p < 0.05$



◆：スプレー液速度 5g/min，
 ■：スプレー液速度 10g/min，
 ▲：スプレー液速度 15g/min

スプレー液速度の増加に伴い，
 50%粒子径が大きくなる。



◆：スプレー空気圧 0.06MPa，
 ■：スプレー空気圧 0.1MPa，
 ▲：スプレー空気圧 0.2MPa

スプレー空気圧の増加に伴い，
 50%粒子径が小さくなる。

感度と顆粒の50%粒子径との関係

（スプレー液速度（左），スプレー空気圧（右）の水準別に表示）

- ・感度が高くなるに従い，顆粒の粒子径が大きくなる。（90%粒子径も同様の傾向を示す）
- ・スプレー液速度とスプレー空気圧の粒子径への影響が大きい。

スプレー液速度 大 → 粒子径 大
 スプレー空気圧 大 → 粒子径 小

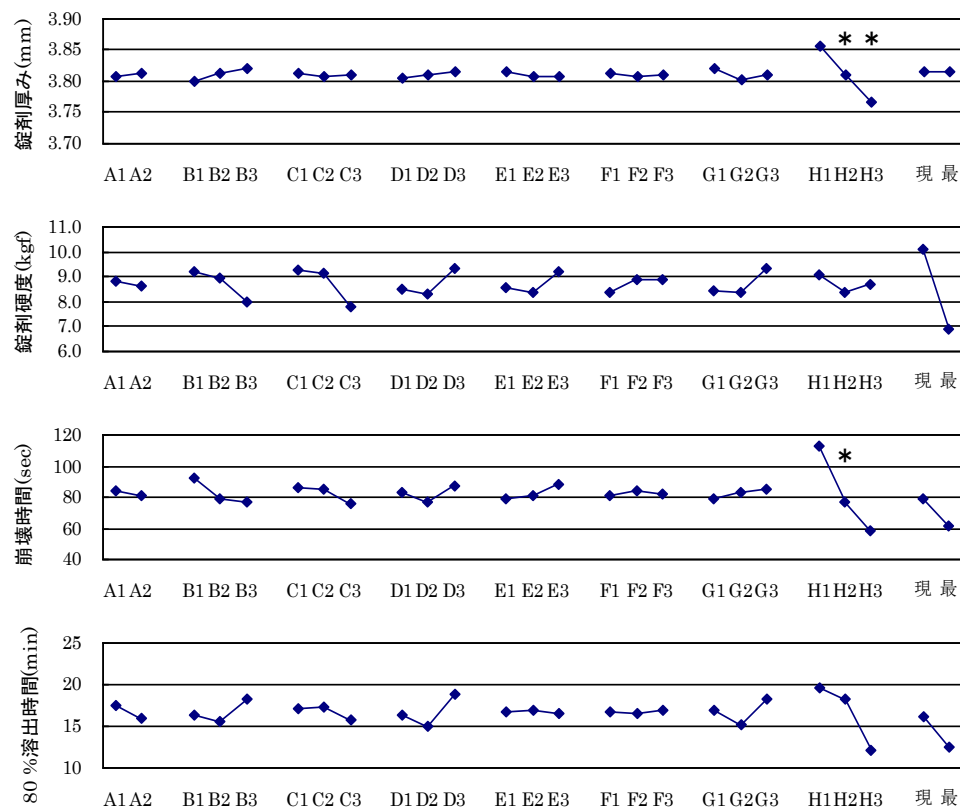
- ・他の操作パラメータの顆粒の粒子径への影響は有意となるほど大きくなかった。
- ・ゆるめかさ密度，かためかさ密度への操作パラメータの影響は有意となるほど大きくなかった。

結果 2

造粒時の操作パラメータと錠剤物性との関係

評価項目：錠剤物性（錠剤のサイズ（重量，直径，厚み），硬度，崩壊時間，薬物の80%溶出時間）とその変動係数，錠剤成形時の安定性（打錠圧の変動，顆粒の流動状況）

解析内容：評価項目ごとの要因効果図の作成，分散分析による操作パラメータの影響評価，操作パラメータ・顆粒物性・錠剤物性間の相関関係



錠剤物性の要因効果図

A：ノズル高さ，B：結合剤溶液濃度，C：スプレー液速度，
D：スプレー空気圧，E：給気温度，F：給気風量，G：原料仕込量，
H：賦形剤比率，現：現行条件，最：最適条件

**：p<0.01，*：p<0.05（分散分析による操作パラメータの評価）

- 賦形剤比率H1~3（乳糖/コーンスターチの比率）が錠剤厚み，崩壊時間に影響した。

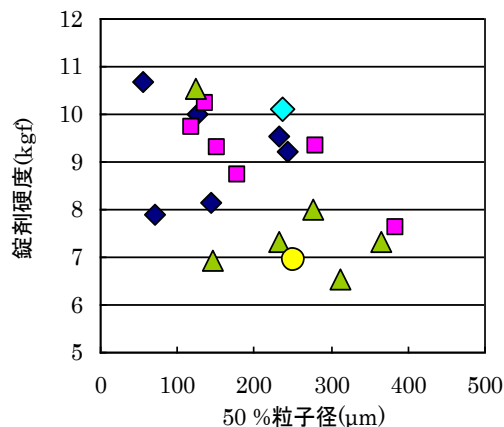
（分散分析において有意ではないが）薬物の80%溶出時間にも影響している。

コーンスターチの比率が高くなると，錠剤厚みが増加し，崩壊時間および薬物の80%溶出時間が長くなる。これらの物性は相互関係にある。コーンスターチの圧縮成形性，膨潤性がこれらの物性に影響した。

- その他の操作パラメータは，錠剤物性への影響は有意となるほど大きくなかった。
- 錠剤物性の変動係数への影響は，すべての操作パラメータにおいて有意となるほど大きくなかった。

結果 2

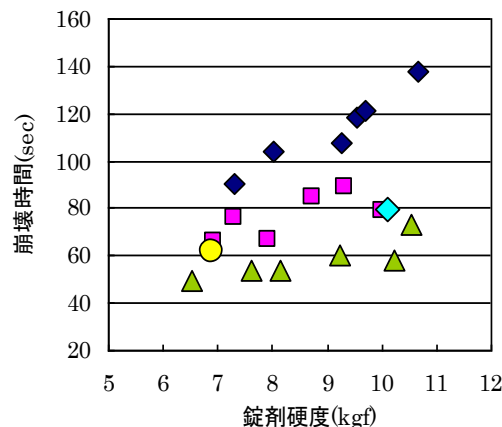
造粒時の操作パラメータと錠剤物性との関係



50%粒子径と錠剤硬度の関係
(スプレー液速度の水準別に表示)

- ◆ : スプレー液速度 5 g/min,
- : スプレー液速度 10 g/min,
- ▲ : スプレー液速度 15 g/min

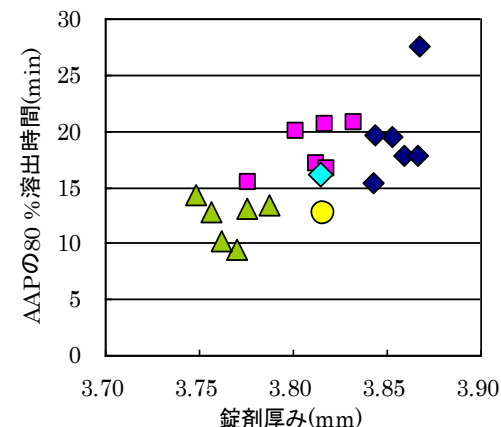
- ・ 50%粒子径が大きくなるに従い、錠剤硬度が低下する。
- ・ 錠剤硬度はスプレー液速度の水準の影響を受け、グループ化される。



錠剤硬度と崩壊時間の関係
(賦形剤比率の水準別に表示)

- ◆ : 賦形剤中の乳糖/コーンスターチ = 50 / 50,
- : 賦形剤中の乳糖/コーンスターチ = 70 / 30,
- ▲ : 賦形剤中の乳糖/コーンスターチ = 90 / 10

- ・ 錠剤硬度の増加に伴い、崩壊時間が長くなる。
- ・ 崩壊時間は賦形剤比率の影響を大きく受ける。



錠剤厚みと薬物の80%溶出時間の関係
(賦形剤比率の水準別に表示)

- ◆ : 賦形剤中の乳糖/コーンスターチ = 50 / 50,
- : 賦形剤中の乳糖/コーンスターチ = 70 / 30,
- ▲ : 賦形剤中の乳糖/コーンスターチ = 90 / 10

- ・ 錠剤厚み、溶出時間は賦形剤比率（乳糖/コーンスターチの比率）の影響を大きく受ける。

錠剤成形時の安定性

- ・ 細かい顆粒の場合、流動性不良（不足）が原因の安定性不良が発生する。
打錠機の顆粒供給用ホッパー内でのブリッジ形成、ホッパーからの流出不良、金型への充填不足
- ・ 粗い顆粒の場合、流動性は良好であるが、打錠圧（成形力）の変動が大きくなる傾向がある。
粗い粒子が多いことによる金型への充填量のばらつき、固い粒子の存在による打錠圧のばらつき

流動層造粒機の造粒条件と錠剤物性との関係

まとめ

- ・流動層造粒機の操作パラメータは、顆粒物性には直接的に影響するが、錠剤物性には単独で影響することは少ない。
 - スプレー液速度, スプレー空気圧 → 粒子径 (粒度分布)
 - 賦形剤比率 (乳糖/コーンスターチの比率) → 錠剤厚み, 崩壊時間, 薬物の80%時間 (これらの物性は連動している)
- ・操作パラメータの組み合わせの結果である顆粒物性 (粒子径など) が、錠剤物性に反映される。
 - 顆粒の50%粒子径 → 錠剤硬度, 崩壊時間など
- ・錠剤成形用顆粒は、造粒不足でも過剰造粒でも、錠剤の成形性・物性に良い影響を及ぼさない。
 - 細かい顆粒 → 流動性不足により、顆粒の供給・充填が不安定になり錠剤成形が安定しない
 - 粗い顆粒 → 打錠圧 (成形力) のばらつき増大 → 錠剤硬度のばらつきなどへ影響
- ・錠剤物性への造粒時の操作パラメータの影響は、パラメータの組み合わせの結果である顆粒物性から評価することが必要。
- ・造粒時の操作パラメータの影響を把握した適切な条件設定が必要。

研究成果の応用

- ・流動層造粒法において、造粒パラメータが顆粒物性や錠剤物性に及ぼす影響を推定できる。
 - さらに、物性値の推定、造粒条件 (パラメータの組み合わせ) の抽出、確認実験により、造粒条件の設定に応用できる。

(今回の実験は、流動層造粒機の操作パラメータの顆粒物性、錠剤物性への影響評価でしたが) 直交表の利用は、複数のパラメータ (検討すべき条件) がある場合において、統計的手法を用いて効率的に、パラメータの影響を評価・検討できる手法です。最適条件 (最適なパラメータの組み合わせ) の設定などに利用できます。