

乾式造粒法における圧縮・整粒条件が顆粒物性に与える影響の検討

Research of Operating Condition of Dry Granulation Processes and Powder Characteristics of the Granule.

富山県薬事研究会製剤部会

Division of Drug Formulation Toyama Pharmaceutical Research Association

重倉 好博 Yoshihiro SHIGEKURA	キョーリンリメディオ株式会社 KYORIN Rimedio Co., Ltd.	二谷 章大 Akihiro FUTATSUYA	救急薬品工業株式会社 Kyukyu Pharmaceutical Co., Ltd.
山下 成彬 Shigeaki YAMASHITA	株式会社広貫堂 KOKANDO Co., Ltd.	杉窪 克哉 Katsuya SUGIKUBO	小太郎漢方製薬株式会社 Kotaro Pharmaceutical Co., Ltd.
吉田 朗 Akira YOSHIDA	小林化工株式会社 Kobayashi Kako Co., Ltd.	生川 雄一 Yuichi NARUKAWA	第一薬品工業株式会社 Daiichi Yakuhin Kogyo Co., Ltd.
渡辺 雅彦 Masahiko WATANABE	東亜薬品株式会社 TOA Pharmaceutical Co., Ltd.	霜鳥 武司 Takeshi SHIMOTORI	日本曹達株式会社 Nippon Soda Co., Ltd.
栗山 武大 Takehiro KURIYAMA	バイホロン株式会社 BIHOLON Co., Ltd.	斉藤 充広 Mitsuhiro SAITO	株式会社パナケイア製薬 PANAKEIA SEIYAKU Co., Ltd.
八島 淳 Atsushi YAJIMA	株式会社富士薬品 Fujiyakuhin Co., Ltd.	八木 清 Kiyoshi YAGI	明治製薬株式会社 Meiji Pharmaceutical Co., Ltd.
福田 大輔 Daisuke FUKUTA	北日本製薬株式会社 Kitanihon Pharmaceutical Co., Ltd.	西野 諭 Satoshi NISHINO	北日本製薬株式会社 Kitanihon Pharmaceutical Co., Ltd.
池田 久尚 Hisanao IKEDA	株式会社陽進堂 Yoshindo Inc.	宮田 慶亮 Keisuke MIYATA	株式会社陽進堂 Yoshindo Inc.
明官 勇雄 Isao MYOKAN	富山県薬事研究所 Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research.	永井 秀昌 Hidemasa NAGAI	富山県薬事研究所 Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research.

緒 言

乾式造粒法は2つのロールの間に原料粉末を通過させ、圧縮成形することで得られるフレークを、専用の整粒機で破碎・整粒して顆粒に加工する方法である。結合液を必要としないことから、水に不安定な薬剤も造粒できる特徴がある。しかしながら、一般的に乾式造粒法では得られる顆粒の歩留まりは悪く、粒子径分布も均一になりにくいといった問題点がある。

そこで、均一な粒子径の顆粒が造粒できる条件の取得を目的として、モデル処方について、圧縮条件および整粒条件を変えて造粒実験を行い、最適な造粒条件を検討したのでその結果を報告する。

実験方法

実験では、標準処方を用いて、①ロールおよびスクリー回転数、②ロール圧力、および③整粒機の違いによる顆粒物性への影響を検討した。

1. 処方

下記の標準処方を量り取り、V型混合機を用いて混合した。

乳糖水和物 (200 mesh)	238 g (59.5%)
結晶セルロース (CEOLUS® PH-101)	80 g (20.0%)
コーンスターチ	80 g (20.0%)
ステアリン酸マグネシウム	2 g (0.5%)
	400 g (100%)

2. 操作条件

i) V型混合機による混合

実験装置：V型混合機（80型、(株)岩黒製作所製）

操作法：処方のうち、乳糖、結晶セルロースおよびコーンスターチを量り取り、装置容器内に投入し、3分間混合した。その後、ステアリン酸マグネシウム投入後、さらに1分間混合し、取り出した（製造スケール：10 kg）。

2) 乾式造粒機（ローラーコンパクター）による造粒

実験装置：ローラーコンパクター（TF-LABO型、フロイント産業(株)製）

操作法：処方400gを量り取り、乾式造粒機に投入し、ロール回転数1, 2, 3, 4 rpm、スクリー回転数10, 20, 30, 40 rpm、ロール圧力5および10 MPaにて圧縮成形した。圧縮成形して得られたフレークはフレーク物性の測定を行った後、整粒して顆粒とした。

3) 整粒機（オシレーター式および解砕式）による整粒

(i) 実験装置：オシレーター式整粒機（TF-LABO用オシレーター、フロイント産業(株)製）

操作法：フレークをホッパーに投入し、スクリーン径1.0 mm、回転数143 rpmの条件にて、整粒し、顆粒を得た。

(2) 実験装置：解砕式整粒機（TC-Lab、(株)アーステクニカ製）

操作法：フレークをホッパーに投入し、スクリーン径1.0 mm、回転数1,000 rpmの条件にて、整粒し、顆粒を得た。

3. 物性評価

i) フレークの物性評価

圧縮成形物をふるいにかけて、微粉を取り除いた後、フレークのみの重量を測定し、フレーク率を算出した。また、微粉を取り除いたフレークについて、フレーク強度とフレーク厚を測定した。

フレーク強度はデジタルフォースゲージ（ZTS-20N、(株)イマダ製）を手動縦型スタンド（KVシリーズ、(株)イマダ製）に設置した装置を用いて測定した。測定法はフレークを角ムッフ（溝幅12mm）の上に置き、上から荷重した時の最大ピーク値をフレーク強度とした。

フレーク厚はデジタルゲージ（G2-257M、(株)尾崎製作所）を用いて厚みを測定した。

なお、フレーク強度とフレーク厚については3回測定を行い、平均値を算出した。

2) 顆粒の物性評価

整粒後の顆粒について、かさ密度（見かけ密度）、安息角、粒度分布および平均粒子径を測定した。粒度分布はふるい分け法により測定し、平均粒子径は正規確率紙（粒度分布が対数正規分布に従うものと仮定）を用いて描いた回帰直線から算出した。

なお、かさ密度と安息角については3回測定を行い、平均値を算出した。

実験結果

1. フレーク強度に及ぼすロールおよびスクリー回転数の影響

混合した標準処方を用い、ロールおよびスクリー回転数を変化させてフレークを成形し、フレーク率、強度および厚みを測定した。その結果、ロール回転数は低くなるほど、スクリー回転数は高くなるほどフレーク強度およびフレーク厚が大きくなる傾向が認められた。ロール回転数 1 rpm、スクリー回転数 40 rpm の条件ではフレークが 2 枚に剥離する現象が発生した。また、ロール回転数が高く、スクリー回転数が低い条件ではフレークが成形できず、物性測定が不能であった。なお、フレーク率は成形性の低い条件を除き、顕著な差は認められなかった（Table 1）。Table 1 の結果はロール圧力 5 MPa の条件を示すが、10 MPa の場合もほぼ同様の結果が得られた。

Table 1 フレーク物性に及ぼすロールおよびスクリー回転数（ロール圧力 5 MPa）

		フレーク 物性	スクリー回転数 (rpm)			
			10	20	30	40
ロール 回転数 (rpm)	1	フレーク率	76.0%	69.7%	73.9%	72.1%
		フレーク強度	0.06 ± 0.01N	0.22 ± 0.09N	0.87 ± 0.11N	1.09 ± 0.18N
		フレーク厚	0.84 ± 0.00mm	0.99 ± 0.07mm	1.37 ± 0.06mm	2.31 ± 0.03mm
	2	フレーク率	73.7%	76.0%	77.1%	73.8%
		フレーク強度	0.03 ± 0.01N	0.02 ± 0.00N	0.38 ± 0.07N	1.3 ± 0.04N
		フレーク厚	0.76 ± 0.06mm	0.74 ± 0.03mm	1.17 ± 0.01mm	1.57 ± 0.05mm
	3	フレーク率	測定不能	75.3%	74.5%	74.0%
		フレーク強度	測定不能	0.19 ± 0.03N	0.61 ± 0.05N	1.15 ± 0.10N
		フレーク厚	測定不能	0.91 ± 0.05mm	1.08 ± 0.07mm	1.34 ± 0.04mm
	4	フレーク率		測定不能	56.5%	75.7%
		フレーク強度		測定不能	0.15 ± 0.04N	0.63 ± 0.09N
		フレーク厚		測定不能	0.89 ± 0.06 mm	1.09 ± 0.06mm

（フレーク強度及びフレーク厚は3回測定した平均値を示す）

2. 顆粒物性に及ぼすロールおよびスクリー回転数の影響

得られたフレークをオシレーター式整粒機で整粒し、得られた顆粒の物性を測定した。その結果、ロール回転数と各種顆粒物性との間に相関性は認められなかったが（グラフ省略）、スクリー回転数とかさ密度および安息角の間には相関傾向が認められた（Fig. 1a, b）。また、解砕式で整粒した場合も同様の結果が得られた（Fig. 2a, b）が、平均粒子径のバラツキはオシレーター式に比べて小さい傾向が認められた（Fig. 2c）。

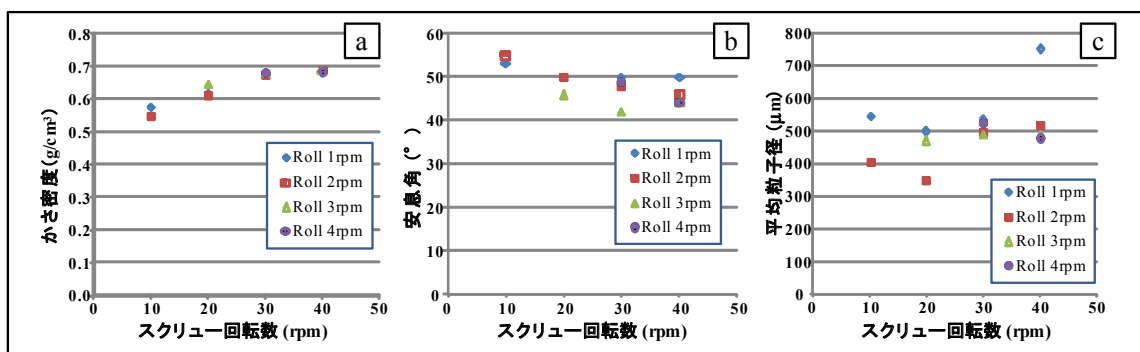


Fig. 1 顆粒物性とスクリー回転数との相関関係（オシレーター式整粒機）

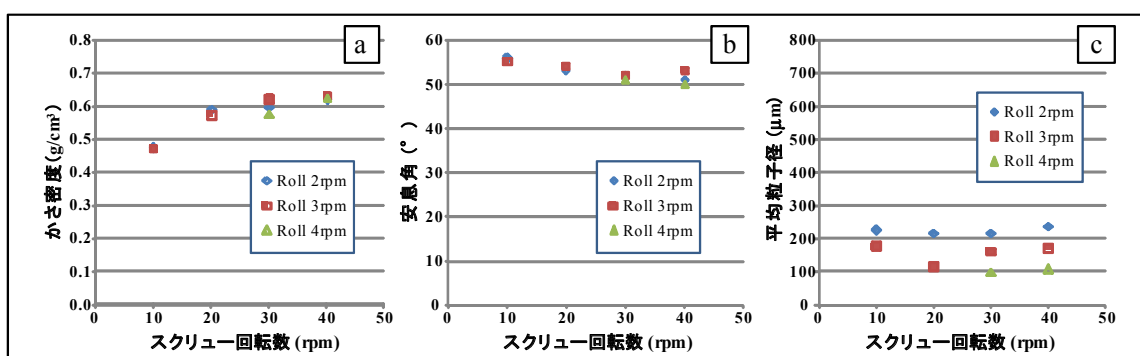


Fig. 2 顆粒物性とスクリー回転数との相関関係（解砕式整粒機）

3. 顆粒物性に及ぼすフレーク物性および整粒方法の影響

Fig. 3 は顆粒物性とフレーク物性との相関性を整粒機別に比較した結果である。この結果より、オシレーター式、解砕式ともに、フレーク強度とかさ密度との間には相関性が認められた (Fig. 3a)。一方、フレーク強度と安息角および平均粒子径との相関性は弱かったが、平均粒子径については解砕式の方がバラツキは少ない傾向が認められた (Fig. 3b, c)。

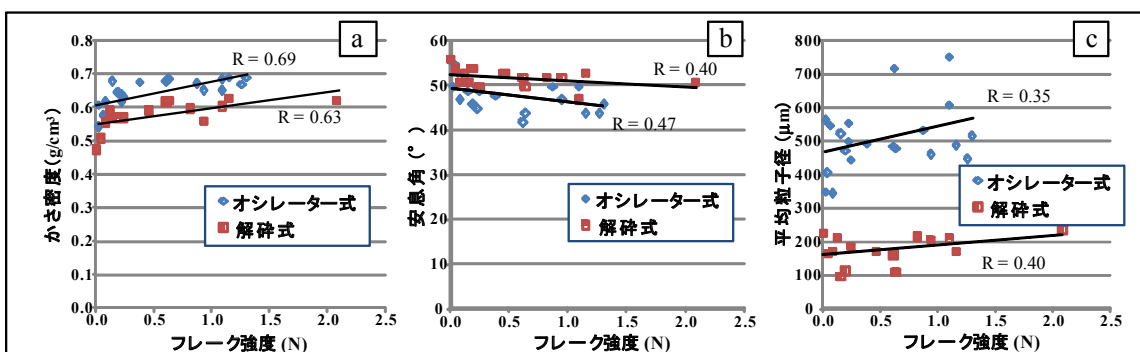


Fig. 3 整粒機の違いによる顆粒物性の影響

また、Fig. 4 にオシレーター式と解砕式で整粒した顆粒（造粒条件 ロール回転数：3rpm, スクリュー回転数：30rpm）の粒子径分布を示している。オシレーター式では粒子径分布はブロードであり、粗大粒子の量が多い傾向となったが、解砕式ではシャープな分布となっており、整粒方法の違いで粒子径分布に顕著な違いが認められた。

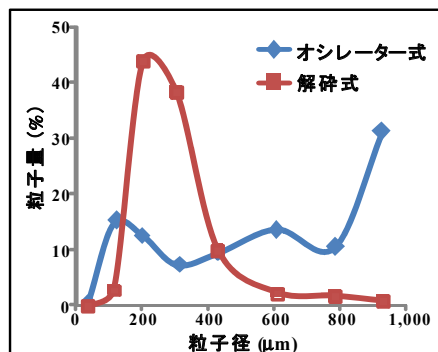


Fig. 4 整粒機の違いによる粒度分布の比較

考 察

今回、我々は乾式造粒法における最適な圧縮・整粒条件を確立することを目的として、標準処方を用いて、乾式造粒機および2種類の整粒機で実験を行った。

フレーク強度に及ぼすロールおよびスクリュー回転数の影響を検討した結果、ロール回転数を減少し、スクリュー回転数を増加させるとフレーク厚および強度が増加することを確認した。これは、ロール回転数を減らすことにより単位時間あたりの圧縮力が増加するとともに、スクリュー回転数を増やすことで、圧縮する粉体の供給量が増加し、厚く硬いフレークが成形されと考えられる。しかしながら、今回のラボ機では、ロール回転数 1rpm ではフレークの成形に時間がかかりすぎることや、スクリュー回転数 40rpm 以上では、供給過剰になり、ホッパーが破損する危険があることも明らかとなった。このため、厚く硬いフレークを成形する最適条件は、ロール回転数 2rpm スクリュー回転数 30rpm と考えられる。

また、顆粒物性に及ぼすフレーク物性の影響を検討した結果、フレーク強度が増加するとかさ密度が増加し、流動性が良い顆粒が得られることが確認された。

最後に、整粒方法が顆粒物性に与える影響を検討した結果、オシレーター式に比べて、解砕式の方が、シャープな粒子径分布を持つ顆粒が得られ、平均粒子径のバラツキも小さいことが明らかになった。今回の実験条件では、解砕式の粉碎力が強く、整粒後の粒子径が小さくなってしまったが、スクリーン径を大きくすることやインペラ回転数を下げることによって粒子径の制御は可能であると思われる。

今回の実験により、標準処方を用いた乾式造粒法では、①硬いフレークを成形（条件：ロール回転数 2 rpm、スクリュー回転数 30rpm）し、②解砕式整粒機を使用する条件で、流動性の良い粒ぞろいな顆粒が製造できることを確認した。

特に、乾式造粒においては、フレーク強度と整粒機の種類が顆粒物性に大きな影響を与えられる。