

連続式造粒法とバッチ式造粒法との顆粒物性の比較

永井 秀昌, 宮本 朋美, 明官 勇雄, 薬事研究会製剤部会

Evaluation of Properties of Granules by Continuous and Batch Granulations

Hidemasa NAGAI, Tomomi MIYAMOTO, Isao MYOKAN,
The Drug Formulation Study Group in Toyama Pharmaceutical Research Association

要 約

連続生産は従来のバッチ生産で行われていた製造工程毎に区切りながら生産する方法とは異なり、工程間を切れ目無く連続的に生産する方法である。連続生産の造粒部分で用いられる2軸スクリュウは、これまでのバッチ生産で用いられている造粒法とは異なる造粒機構であり、乾燥機構には気流乾燥が採用されている場合もある。このため、既存の造粒法や乾燥法との相違点を確認し、連続生産に特徴的な処方特性やパラメーターを明らかにすることが今後の連続生産への移行に必要なとなる。

そこで、連続生産機（試作機）を用いて、モデル処方による各種パラメーターの影響を比較するとともに、バッチ式造粒機との顆粒物性の比較も行った。その結果、顆粒物性に与える影響として、スクリュウ回転数よりも滴下水分量の影響が大きいことが確認された。また、塑性限界（PL）を基準に造粒時の水分量を比較した結果、連続式では攪拌造粒よりも最適水分量が低くなることが明らかとなった。

Summary

Continuous Manufacturing is a method of continuously producing without a break between the processes, unlike Batch Manufacturing. The twin-screw granulation is different from the batch granulation methods, and spiral dryer may be adopted as continuous drying. Therefore, it is necessary to confirm the differences from batch granulation and clarify the characteristic of Continuous Manufacturing. Hence, using a lab-scale continuous granulation equipment, the effects of various parameters were compared, and the granules properties were also compared with batch granulators. As a result, it was confirmed that effect of the liquid to solid ratio was larger than the screw rotating speed as the granule properties. In addition, as a result of comparing the water contents of granulation based on the plastic limit (PL), it was clarified that water contents were lower in the continuous granulation than the high-shear mixer.

キーワード：連続生産；2軸スクリュウ；顆粒物性；塑性限界（PL）

Key words：Continuous manufacturing；Twin-screw；Granule properties；Plastic limit (PL)

緒 言

連続生産は従来のバッチ生産で行われていた製造工程毎に区切りながら生産する方法とは異なり、工程間を切れ目無く連続的に生産する方法である。近年、連続生産はPMDA等の規制当局が導入を積極的にサポートしており¹⁾、医薬品の製造・流通の仕組みに革新を起こす技術であることから、将来的には医薬品製造のスタンダードになると考えられる。今後、国内・海外大手製薬企業が連続生産技術を導入し、製造委託を行う際、県内企業が連続生産での製造を受託するためには、導入の促進や技術習得を実施しておくことが重要である。連続生産の造粒部分で用いられる2軸スクリュウは、これまでのバッチ生産で用いられている造粒法とは異なる造粒機構であり、乾燥機構には特

殊な気流乾燥が採用されている場合もある²⁾。このため、既存の造粒法や乾燥法との相違点を確認し、連続生産に特徴的な処方特性やパラメーターを明らかにすることが今後の連続生産への移行に必要なとなる。

そこで、当センターに新規導入した連続生産機（Gf-105、フロイント産業製）を用いて、連続生産に特徴的な機構（2軸スクリュウによる造粒と気流乾燥）を用いた製剤開発法やプロセス解析工学（PAT）を用いた品質管理法を習得することを目的に実験を行った。

実験方法

1. 装置

1) 造粒機

a) 造粒乾燥連続装置 (連続生産機)	b) 攪拌造粒機	c) 流動層造粒機	d) 押出造粒機
			
Gf-105 (フロイント産業株)	FS-GS-5 (アーステクニカ株)	FL-LABO (フロイント産業株)	MG-55-2 (株ダルトン)

2) 物性測定機器

a) レーザー回折式粒子径分布測定装置	b) 卓上型電子顕微鏡
	
SALD-2300 (株島津製作所)	TM4000Plus (株日立ハイテクノロジーズ)

2. 処方および滴下水量

(モデル処方)

アセトアミノフェン (微粉, 八代製薬株)	60%
乳糖水和物 (200M, DFE Pharma)	21%
トウモロコシデンプン (日澱化学株)	9%
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH-21, 信越化学工業株)	10%
ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL, 日本曹達株)	外添加3.5%

(滴下水量)

滴下水量はモデル処方の塑性限界 (Plastic limit: PL) を測定し, 塑性限界の水分量を100%とした際の割合で比較を行った (モデル処方の塑性限界: 0.458 ml/g)

3. 実験手順

1) 造粒乾燥連続装置 (連続式) による造粒実験

① バッチ量と滴下水量

バッチ量: 330 g/batch (供給スピード33 g/min
で10分間運転した条件)

滴下水量: 加水割合として20, 25, 30% (PLに対してそれぞれ43.7, 54.6, 65.5%の水分量)

② 造粒手順

ア. 処方を秤量し, 容器回転式混合機 (TCV-5, 株徳寿工作所) にて5分間混合を行った

イ. 篩過品を造粒乾燥連続装置に投入し, 以下の条件で造粒を行った

粉体供給速度: 2 kg/hr (33 g/min), 風量: 1.1 m³/min, 給気温度: 120 °C, 排気温度: 75-80 °C

2軸スクリュウ回転数 (2条件): 50 rpm, 100 rpm,

水滴下速度 (3条件): 7, 8, 10 ml/min (加水割合20, 25, 30%)

ウ. 造粒物は目開き1,000 μmのふるいで篩過し, 顆粒剤とした。

2) 攪拌造粒機による造粒実験

① バッチ量と滴下水量

バッチ量：500 g/batch
 滴下水量：PLに対して40.2, 57.4, 74.6%の水を
 滴下

②造粒手順

- ア. 秤量した処方500 gを攪拌造粒機に仕込み、以下の条件で1分間混合した。
 (回転数 アジテーター：400 rpm, クロス
 チョッパー：1,500 rpm)
- イ. 規定量の水を滴下しながら、アと同じ条件にて4分間造粒した。
- ウ. 排出口から取り出し、流動層造粒機 (FLO-1型, フロイント産業株) で10分間乾燥したのち、目開き1,000 μ mのふるいで篩過し、顆粒剤とした。

3) 流動層造粒機による造粒実験

①バッチ量と滴下水量

バッチ量：250 g/batch
 結合液濃度：ヒドロキシプロピルセルロース水溶液として5, 8, 10%濃度の水溶液をスプレー

②造粒手順

- ア. 秤量した処方250 gを流動層造粒機に仕込み、設定温度65 $^{\circ}$ C, スプレーエア圧0.1 MPa, パルスエア圧0.2 MPaで造粒し、スプレー量がヒドロキシプロピルセルロースとして3.5%に達した時点で停止した。
- イ. 乾燥は排気温度が38 $^{\circ}$ Cに達するまで行い、得られた造粒物は目開き1,000 μ mのふるいで篩過し、顆粒剤とした。

4) 押出造粒機による造粒実験

①バッチ量と滴下水量

バッチ量：250 g/batch
 滴下水量：PLに対して40.2, 57.4, 74.6%の水を
 滴下

②造粒手順

- ア. 秤量した処方250 gを練合機 (NV-5型, 株
 入江商会) に仕込み, 5分間混合した。
- イ. 規定量の水を霧吹きでスプレーしながら, 10分間練合した。
- ウ. 練合機から取り出し, 以下の条件でスク
 リュー型押出造粒機にて造粒した。
 (スクリュー回転数: 30 rpm, パンチ径:
 0.8 mm (ドーム型), 隙間プレート: 1 mm)
- エ. 造粒後は流動層造粒機 (FLO-1型, フロイ
 ント産業株) で10分間乾燥し, 得られた造粒
 品は目開き1,400 μ mのふるいで篩過し, 顆粒
 剤とした。

実験結果

1. 造粒実験

連続式およびバッチ式 (攪拌・流動層・押出) 造粒機で得られた顆粒について, かさ密度, 安息角, 平均粒子径を測定し比較を行った。その結果, 連続式では滴下水分量の増加に伴い, かさ密度及び安息角は低下し, スクリューの回転数が小さい程, その効果はやや大きくなることが明らかとなった (Table 1, 2, Fig. 1)。また, 連続式とバッチ式を比較した結果, 連続式で得られた顆粒のかさ密度及び安息角は攪拌造粒品に類似することが確認された。

Table 1 各種造粒品のかさ密度 (g/cm³)

造粒方式	条件	1	2	3	4	A.v.
連続式 (Gf-105)	加水割合20%, 50 rpm	0.55	0.56	0.56	0.55	0.56
	加水割合25%, 50 rpm	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51
	加水割合30%, 50 rpm	0.48	0.47	0.49	0.49	0.48
	加水割合20%, 100 rpm	0.56	0.56	0.57	0.57	0.57
	加水割合25%, 100 rpm	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
	加水割合30%, 100 rpm	0.53	0.53	0.53	0.53	0.53
流動層造粒 (FL-LABO)	バインダー濃度5%	0.33	0.34	0.35	0.34	0.34
	バインダー濃度8%	0.38	0.39	0.39	0.39	0.39
	バインダー濃度10%	0.33	0.34	0.33	0.33	0.33
攪拌造粒 (FS-GS-5)	滴下水分量 (PLの40%)	0.59	0.59	0.59	0.59	0.59
	滴下水分量 (PLの57%)	0.57	0.58	0.57	0.57	0.57
	滴下水分量 (PLの75%)	0.61	0.60	0.59	0.59	0.60
押出造粒 (MG-55)	滴下水分量 (PLの40%)	0.49	0.49	0.49	0.50	0.49
	滴下水分量 (PLの57%)	0.50	0.50	0.49	0.50	0.50
	滴下水分量 (PLの75%)	0.49	0.49	0.49	0.49	0.49

Table 2 各種造粒品の安息角 (°)

造粒方式	条件	1	2	3	4	A.v.
連続式 (Gf-105)	加水割合20%, 50 rpm	45.00	43.83	43.83	45.00	44.42
	加水割合25%, 50 rpm	42.61	42.61	43.83	42.61	42.92
	加水割合30%, 50 rpm	42.61	42.61	41.35	41.35	41.98
	加水割合20%, 100 rpm	47.20	47.20	48.24	47.20	47.46
	加水割合25%, 100 rpm	42.61	41.35	41.35	41.35	41.67
	加水割合30%, 100 rpm	42.61	43.83	42.61	42.61	42.92
流動層造粒 (FL-LABO)	バインダー濃度5%	42.61	43.83	42.61	45.00	43.51
	バインダー濃度8%	47.20	47.20	46.12	48.24	47.19
	バインダー濃度10%	48.24	46.12	48.24	47.20	47.45
攪拌造粒 (FS-GS-5)	滴下水分量 (PLの40%)	43.83	45.00	46.12	46.12	45.27
	滴下水分量 (PLの57%)	41.35	41.35	40.03	42.61	41.34
	滴下水分量 (PLの75%)	40.03	41.35	41.35	41.35	41.02
押出造粒 (MG-55)	滴下水分量 (PLの40%)					
	滴下水分量 (PLの57%)					
	滴下水分量 (PLの75%)					

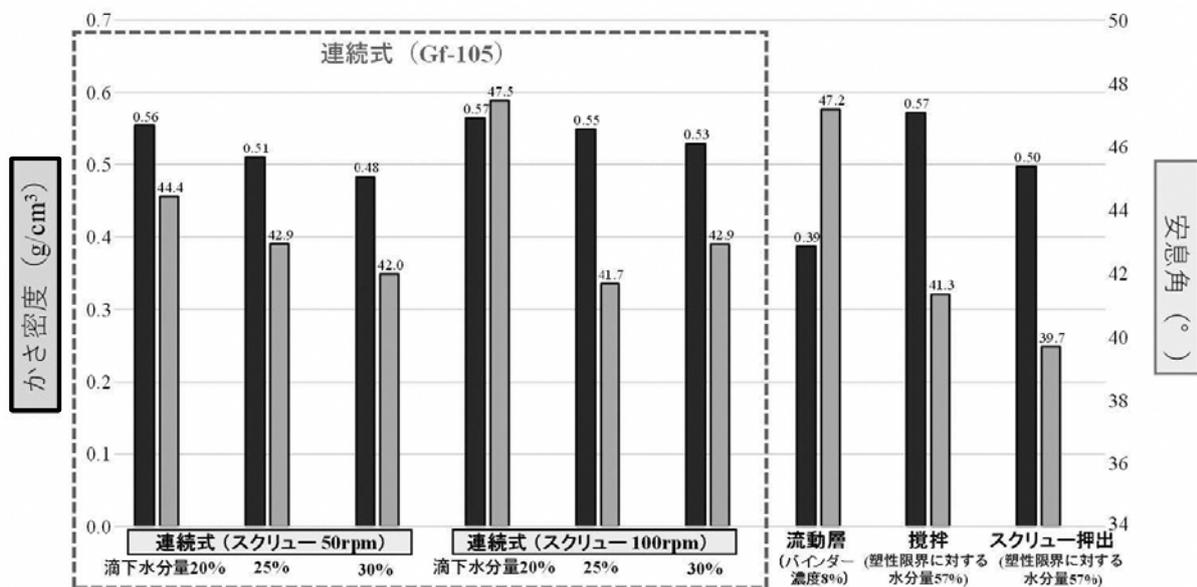


Fig. 1 各種造粒品のかさ密度及び安息角の比較

平均粒子径を測定した結果、連続式では滴下水分量の増加に伴い平均粒子径が増加し、スクリー回転数が小さい程その効果はやや大きくなることが明らかとなった (Fig. 2)。また、卓上型電子顕微鏡を用いて、顆粒の表面形状を撮影したところ、連続式で得られた顆粒は重質でやや丸みを帯びた形状であり、攪拌造粒品に類似していることが確認された (Fig. 3)。

2. 塑性限界 (PL) を基準とした連続式造粒と攪拌造粒の最適水分量の比較

連続式とバッチ式 (攪拌造粒) について、造粒時の最適水分量を比較するため、PLを基準とした水分量と平均粒子径との関係性をグラフ化した。モデル処方 PLは、処方を乳鉢中で蒸留水を滴下しながら混練

し、塑性状態に到達した際の滴下量から算出した (モデル処方の PL : 0.458 ml/g)。

その結果、今回のモデル処方において、平均粒子径 200 μm を目標値とした場合、攪拌造粒では PL に対して 67%、連続式ではスクリー回転数 50 rpm で 54%、100 rpm で 52% が適正水分量であることが明らかとなった (Fig. 4)。

考 察

今回、既存のバッチ式造粒機との相違点を確認し、連続生産に特徴的な処方特性やパラメーターを明らかにするため、アセトアミノフェンを配合するモデル処方を用いて、連続式・バッチ式造粒機での顆粒物性を

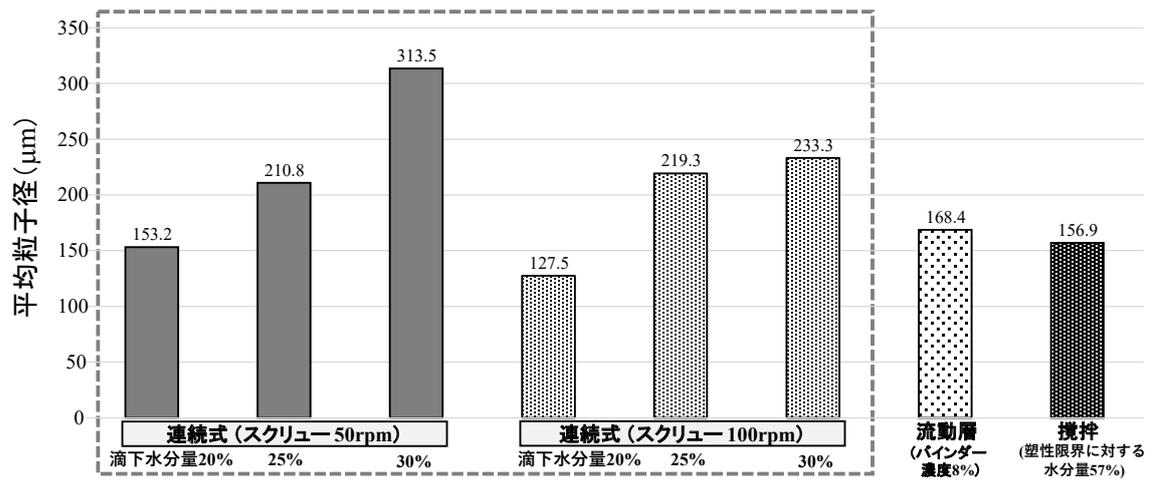


Fig. 2 各種造粒品の平均粒子径の比較

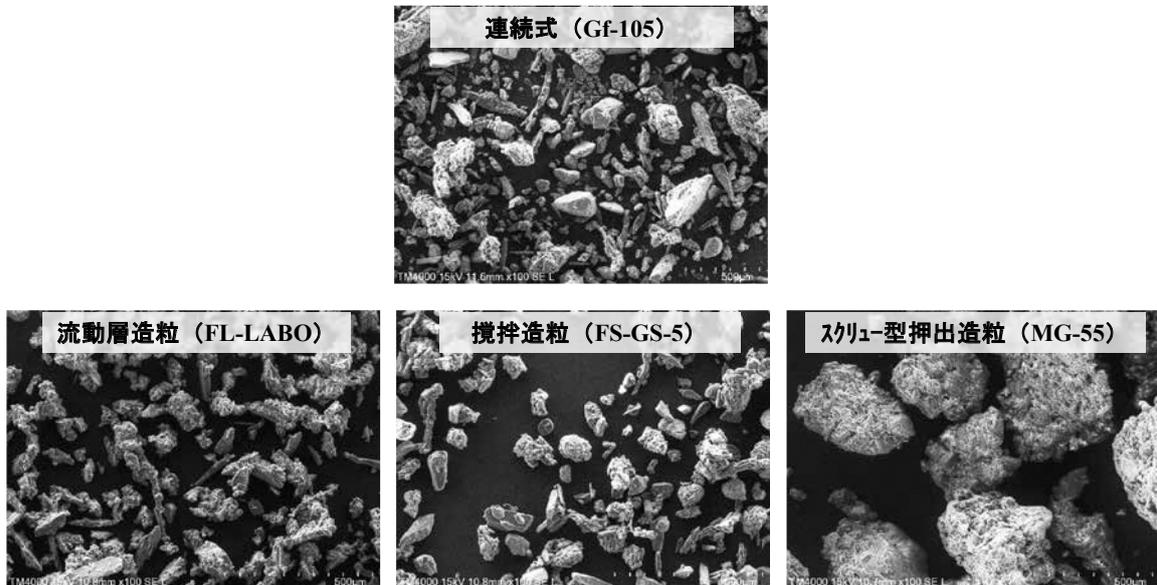


Fig. 3 各種造粒品の電子顕微鏡画像 (倍率100倍) の比較

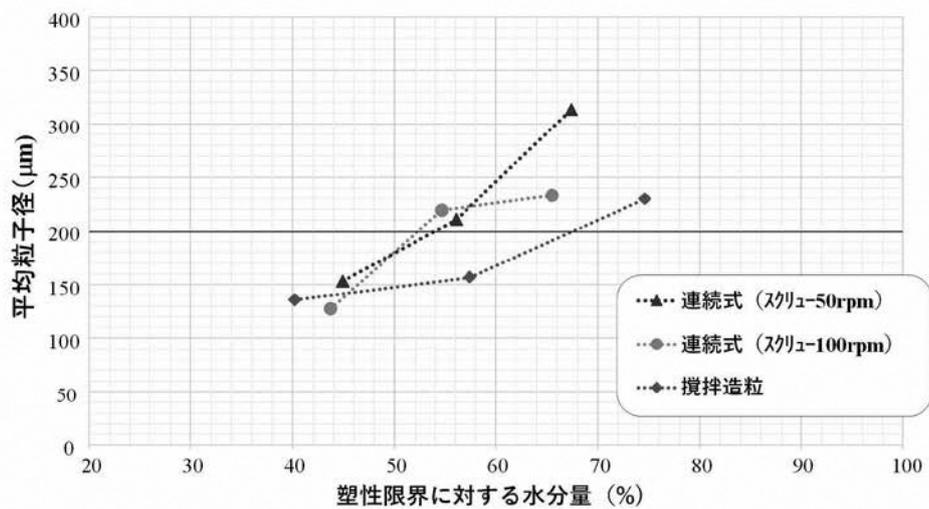


Fig. 4 連続式造粒機と攪拌造粒機の塑性限界 (PL) に対する水分量の比較

比較した。その際、連続式ではスクリー回転数と水滴下量を変化させた際の顆粒物性について比較を行った。その結果、連続式では滴下水分量の増加に伴い、かさ密度及び安息角が低下し、平均粒子径は増加することが確認され、スクリーの回転数が小さい程その効果は大きくなることが明らかとなった。しかしながら、スクリー回転数の違いによる顆粒物性への影響は小さく、連続式では滴下水分量が重要パラメーターになると考えられる。

また、連続式とバッチ式を比較した結果、連続式で得られた顆粒のかさ密度及び安息角は攪拌造粒品に類似することが確認された。このため、連続式と攪拌造粒について、造粒時の最適な水分量の比較を行うため、PLを基準とした水分量について検討した。この結果より、連続式では攪拌造粒よりも少ない水分量で造粒が進行し、攪拌造粒時の8割程度の水分量が最適水分量になると考えられた。

なお、連続生産機は機種によって造粒機構や乾燥機構が異なるため、今後は機構の違いによる顆粒物性や錠剤物性への影響について検討を行っていく予定である。

文 献

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 革新的製造技術WG, 日本における連続生産の最新情報, 製剤機械技術学会誌, <https://www.pmda.go.jp/files/000239490.pdf> (2021)
- 2) 磯部重実, 連続造粒装置Granuformerを用いた安定生産に対する取り組み, 製剤機械技術学会誌, 27, 2, 136-141 (2018)