

# 2軸スクリー型造粒を行った際の乾燥機構の違いによる物性比較

永井 秀昌, 宮本 朋美, 明官 勇雄, 薬事研究会製剤部会

## Comparison of Physical Properties by Different Drying Mechanisms in Continuous Granulation

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り、世界中で導入が進められている。当センターに設置された連続造粒装置では2軸スクリー型造粒と气流乾燥法が採用されており、従来のバッチ生産で汎用されている流動層造粒法とは異なる造粒機構である。今後連続生産の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していく上で、連続生産で用いられる造粒・乾燥方法と従来の方法との間の相違点を認識し、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必要である。

そこで今回は、造粒乾燥連続装置の2軸スクリーを用いて造粒を行い、2種類の乾燥方法での顆粒および錠剤物性の比較を行った。その結果、气流乾燥では乾燥時の解砕作用により、流動層乾燥に比べて粗大粒の割合が減少すること、气流乾燥と流動層乾燥では打圧と崩壊時間の相関性が異なることが明らかとなった。また、造粒時の2軸スクリー回転数の違いによる顆粒および錠剤物性への影響は加水割合に比べて小さいことも確認された。

### Summary

Continuous manufacturing is a method of continuously producing without a break between the processes, unlike batch manufacturing, and is being introduced around the world. The continuous granulation system installed in our institute uses a twin-screw type granulation and an spiral drying system, which is a different granulation mechanism from the fluidized-bed granulation method that is commonly used in conventional batch manufacturing. In order to master formulation development methods for continuous production and quality control methods using Process Analytical Technology (PAT) in the future, it is necessary to recognize the differences between granulation / drying methods used in continuous manufacturing and conventional methods, and to clarify formulation characteristics and parameters characteristic of continuous production.

In the present study, granulation was performed using a twin-screw in a laboratory-scale continuous granulator to compare the characteristics of granules and tablets in two different drying methods. The results showed that the percentage of coarse granules decreased in spiral drying compared to fluidized-bed drying due to the crushing action during drying step, and that the correlation between compaction pressure and disintegration time differed between spiral and fluidized-bed drying. It was also confirmed that the effect of the difference in twin-screw rotation speed during granulation on granule and tablet properties was smaller than that of water addition.

**キーワード**：連続生産；2軸スクリー；顆粒物性；錠剤物性；气流乾燥；流動層乾燥

**Key words**：Continuous manufacturing；Twin-screw；Granule properties；Tablet properties；Spiral drying；fluidized-bed drying

### 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やFDAを含め、規制当局が導入を積

極的にサポートしており<sup>1)</sup>、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た場合、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多く用いられる2軸スクリーは、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新たな造粒機構であり、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<sup>2)</sup>。このため、従来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となる。

当センターに新規導入した造粒乾燥連続装置は、連続生産に特徴的な機構（2軸スクリーによる造粒と

気流乾燥）を採用しており、今後当装置を用いて製剤開発法やプロセス解析工学（PAT）を用いた品質管理法の習得を目指している。これまでに、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を行ったことを報告している<sup>3)</sup>。今回は造粒乾燥連続装置（試作機）の2軸スクリーを用いて造粒を行い、気流乾燥と流動層乾燥による顆粒および錠剤物性に与える影響を中心に検討を行った。

## 実験方法

### 1. 装置

#### 1) 造粒乾燥機

a) 造粒乾燥連続装置（連続生産機）	b) 複合型流動層造粒コーティング装置
	
Gf-105（フロイント産業㈱）	FD-MP-01D（㈱パウレック）

#### 2) 混合機及び打錠機

a) 容器着脱式回転混合機	b) ロータリー式打錠機
	
TCV-5（㈱徳寿工作所）	VELA5（㈱菊水製作所）

#### 3) 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（㈱島津製作所）	TM4000plus（㈱日立ハイテクノロジーズ）
c) 錠剤硬度計	d) 崩壊試験器
	
PC-30（岡田精工㈱）	NT-2HS（富山産業㈱）

## 2. モデル処方 (アセトアミノフェン60%処方顆粒) 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-2L, 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)

滴下水量は加水割合20, 25, 30%の3条件とした

## 3. 実験手順

### 1) 篩過・混合

モデル処方 4 kg を秤量し, 原薬, ヒドロキシプロピルセルロース, コーンスターチ, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース, 乳糖の順で篩過用ふるい ( $\phi$  300 mm, 目開き 500  $\mu$ m) を用いて篩過した. 次に篩過した原料を混合機 (TCV-5, 缶体 MM 型) に仕込み, 30 分間混合を行った後, 混合品を目開き 1,000  $\mu$ m 篩を用いて再度篩過を行い, 造粒用混合物とした.

### 2) 造粒乾燥連続装置による造粒実験

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. また, 造粒物は目開き 1,000  $\mu$ m のふるいで篩過し, 顆粒剤とした.

粉体供給速度: 2 kg/hr (33 g/min), 2 軸スクリー回転数: 50, 100, 150, 200 rpm,  
水滴下速度 (3 条件): 7 ml/min, 8 ml/min, 10 ml/min (加水割合 20%, 25%, 30%)  
サンプリング時間: 気流乾燥 5 分間 (約 165 g),  
流動層乾燥 10 分間 (約 330 g),  
条件変更後の切り替え時間: 5 分間

### 3) 乾燥

① 気流乾燥: 造粒乾燥連続装置の気流乾燥ユニットを用いて以下の条件で乾燥を行った.

風量: 1.1 m<sup>3</sup>/min, 給気温度: 120°C (排気温度: 70-80°C)

② 流動層乾燥: 複合型流動層造粒コーティング装置を用いて以下の条件で乾燥を行った

仕込み量: 330 g, 風量: 0.75 m<sup>3</sup>/min, 給気温度: 80°C,

バグフィルタ: 通常フィルタ, 払い落とし圧力: 0.2 MPa, 払い落とし時間 0.4 sec,

払い落としインターバル: 4 sec, 乾燥終点: 排気温度 40°C 到達時

①, ② それぞれにおける乾燥後の造粒物は収量を測定した後, 試験用篩 ( $\phi$  300 mm, 目開き 1,000  $\mu$ m) にて篩過し, 顆粒剤とした. また, 加熱乾燥式水分計 (MX-50, (株) エー・アンド・デイ) を用いて水分量の測定を行った (設定条件: 105°C, <0.05%/min).

### 4) 顆粒物性評価

1 mm 篩上品重量, かさ密度, 安息角, 平均粒子径を測定するとともに電子顕微鏡 (SEM) 画像を撮影した.

### 5) 打錠実験

① 打錠処方 (錠剤 1 錠あたり)

アセトアミノフェン60%処方顆粒剤	345 mg/tab (99%)
ステアリン酸マグネシウム	3.5 mg/tab (1%)
合計	348.5 mg/tab (100%)

② 打錠

造粒品を打錠処方の通り 100 g 分秤量し, ポリ袋にて 3 分間混合した. 次に, ロータリー式打錠機を用いて以下の条件で打錠を行った.

錠剤径  $\phi$  10 mm, 杵臼 3 本立, 1 錠 348.5 mg, 硬度 50 N 程度, 打圧: 5 kN, 10 kN, 15 kN の 3 条件, 回転盤回転数 10 rpm, オープンフィードシュー使用

### 6) 打錠物性評価

錠剤硬度計を用いて硬度を測定するとともに崩壊試験器を用いて崩壊時間を測定した.

## 実験結果

### 1. 気流乾燥と流動層乾燥の違いによる顆粒物性の比較

乾燥機構の違いによる顆粒物性を比較した結果, 流動層乾燥では気流乾燥に比べて, 1 mm 篩上品重量の割合が顕著に増加し, その量は加水割合と相関した (Fig. 1). また平均粒子径についても, 流動層乾燥では気流乾燥より増加し, 加水割合と相関する結果が得られた. かさ密度については気流乾燥の方が流動層乾燥に比べて値が有意に大きくなった. 安息角については気流乾燥と流動層乾燥で大きな変化は認められなかった. また, かさ密度と安息角はともに加水割合の増加によって減少した.

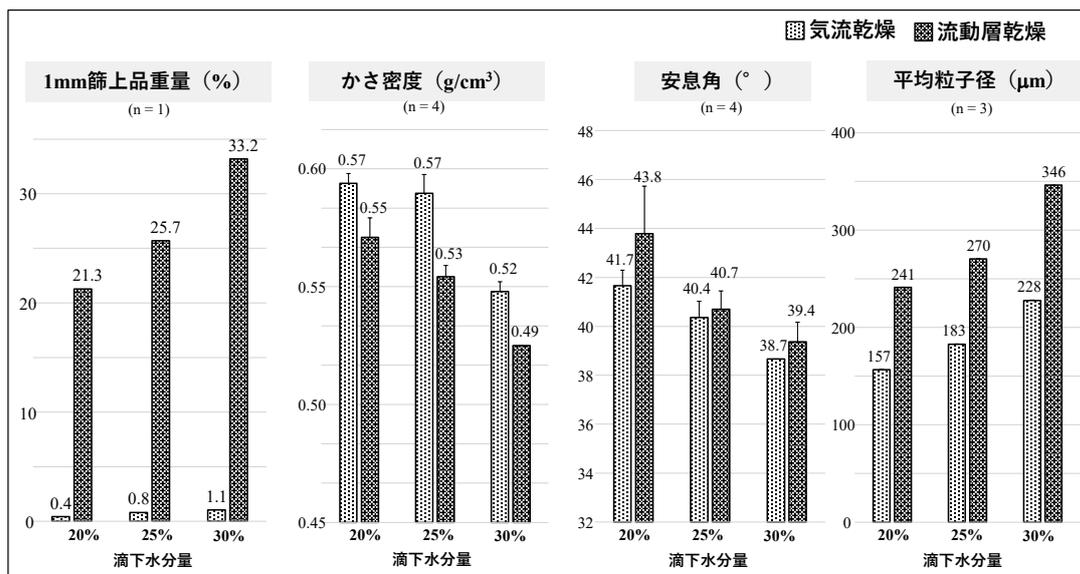


Fig. 1 乾燥機構の違いによる顆粒物性の比較 (スクリー100 rpm条件)



Fig. 2 乾燥機構の違いによる顆粒形状の比較 (スクリー50 rpm条件)

また、顆粒の電子顕微鏡 (SEM) 画像を撮影し、比較した結果、加水割合の増加に伴って粒子径が大きくなる傾向が認められたが、乾燥機構の違いによる粒子形状への違いは認められなかった (Fig. 2)。

## 2. 気流乾燥と流動層乾燥の違いによる錠剤物性の比較

顆粒を打錠してアセトアミノフェン錠とし、錠剤の物性を比較した。なお、顆粒剤の試作の際、乾燥温度を調整することにより、気流および流動層乾燥において顆粒水分量が一致するように造粒した。この結果、いずれの乾燥方式でも打錠圧と錠剤硬度との関係性に

顕著な違いは認められなかった (Fig. 3)。

一方、錠剤の崩壊時間を測定した結果、気流乾燥では打錠圧の増加に伴い、崩壊時間が遅延する結果が得られたが、流動層乾燥では逆に崩壊時間が短縮する結果となった。この結果はスクリー回転数150, 200 rpmの条件、加水割合20, 25, 30%のいずれの条件においても同様の傾向が認められた (Fig. 4)。

## 考 察

薬事研究会製剤部会では県内での連続生産技術の導

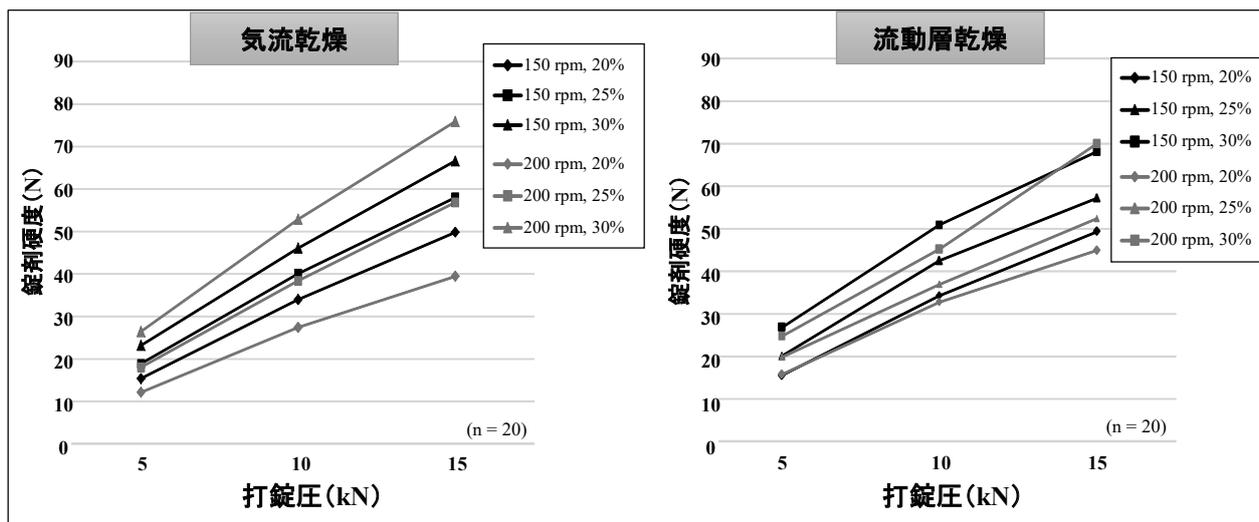


Fig. 3 乾燥機構の違いによる錠剤硬度の比較

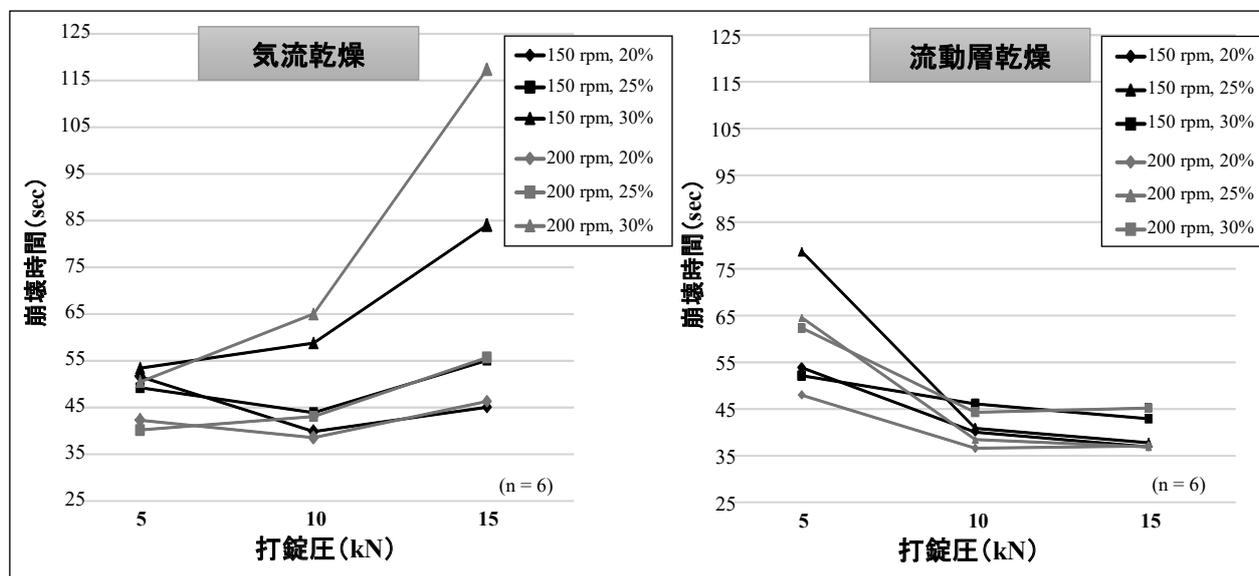


Fig. 4 乾燥機構の違いによる錠剤崩壊時間の比較

入を促進し、医薬品産業の活性化を図ることを目的として連続生産技術を用いた製剤開発に関する検討を実施している<sup>3)</sup>。今回、連続生産機の乾燥方式に採用されている気流乾燥と流動層乾燥について、その特性を比較するために、2軸スクリーで造粒した同一処方気流および流動層乾燥でそれぞれ乾燥し、顆粒および錠剤物性を比較評価する実験を行った。

その結果、気流乾燥では流動層乾燥に比べて粗大粒の割合が減少し、平均粒子径も減少した。気流乾燥では高速の気流で配管を通過させることにより乾燥が進むが、この際の解砕作用によって粗大粒が減少すると考えられる。なお、一般的な連続造粒機は造粒後に整粒機構が備えられていることから、粗大粒の影響は少ないと考えられる。

また、錠剤の物性を比較した結果、硬度に差異は認

められなかったものの、崩壊時間では打圧との相関が気流と流動層乾燥で異なっていた。原因は不明であるが、流動層乾燥では高い打圧で打錠した硬度の高い錠剤でも崩壊時間が短縮し、崩壊剤の効果が維持されていることが確認された。

なお、結果には記載していないが、造粒時の2軸スクリー回転数を変化させて顆粒および錠剤物性を比較した結果、回転数の違いによる顆粒および錠剤物性への影響は加水割合と比較して小さいことが確認された。2軸スクリーによる連続式造粒では、スクリー回転数よりも加水割合の方が物性に与える影響は大きいと考えられる。今後はプロセス解析工学(PAT)を用いた物性評価や管理戦略の構築方法についても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)
- 3) 永井秀昌ら, 連続式造粒法とバッチ式造粒法との顆粒物性の比較, 令和2年度富山県薬事総合研究開発センター年報, 48, 37-42 (2020)