

流動層造粒法における操作パラメータが錠剤物性に及ぼす影響

日比野剛*, 梅谷かおり*

Effects of Process Parameters of Fluidized Bed Granulation on Tablets Properties

Tsuyoshi HIBINO and Kaori UMETANI

Granules for tableting were prepared under twenty different conditions of fluidized bed granulation and classified into six sections by granule size. The drug content in the granules of each section was measured. Granules prepared under twenty different conditions were compressed into tablets under identical conditions, and the relationship between tablet physical properties and operating parameters of granulation was evaluated. In the fluidized bed granulation condition, in which fine grain granules were prepared on the whole, the acetaminophen content was high in coarse sections of granules due to the accumulation of the acetaminophen coarse particles. The flowability of the granules was not sufficient, and tablet weight and tableting pressure were not stable. On the other hand, in the granulation condition, in which coarse granules were prepared on the whole, the difference in acetaminophen content between sections was small. The granules had a sufficient flowability, although the variation in the amount of the dies-filling granules and the variation in tableting pressure became large. Analysis of variance for tablet properties showed that the operating parameter, the ratio of corn starch in diluent, was significant in the tablet thickness and the disintegration time. Due to the swellability and low compressibility of corn starch, as the proportion of corn starch in diluent increased, the tablet thickness and the disintegration time increased, and the 80% dissolution time of acetaminophen delayed. Other operating parameters of granulation were not significant in tablet properties. The results obtained in this experiment are consistent with the knowledge of pharmaceutical technology that physical properties of granules affect tableting properties and physical properties of tablets: the hardness of tablet decreases as the particle size of the granule increases; the disintegration time is long as the tablet hardness increases; and the low-flowability of granules decrease the weight stability of the tablet. It was suggested that the effect of operating parameters of fluidized bed granulation for tablet properties should not be evaluated from individual operating parameter, but should be evaluated from granules property depending on the combination of parameters.

Keywords : Fluidized Bed Granulation, Critical Process Parameter, Granule Property, Tableting, Tablet Physical Property

1. はじめに

錠剤は有効成分となる薬物と複数の添加剤から

構成され、これらの混合物を圧縮成形して製造される。通常、錠剤の成形性(打錠性)、含量均一性および溶出性を高めるために、湿式造粒法により混合物を一旦顆粒状に調製(造粒)し、これを圧縮

* 食と医薬品研究課

成形する方法が用いられる。このときの錠剤成形用顆粒の仕上がりは錠剤の物性に反映されるため、造粒工程は錠剤製造において最も重要な工程の一つである。

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、操作パラメータが多く、それらの複雑なバランスにより成り立っている¹⁻³⁾ため、バリデーションを取るための造粒条件を決めるのが難しい装置である⁴⁾。平成18年には厚生労働省より「製剤開発に関するガイドライン」^{4,5)}が発出され、「製造段階での品質の作り込み」を行うために、科学的アプローチによる製造工程の理解が求められるようになった。具体的には、製造工程のパラメータ評価を行い、製品の重要品質特性に影響する重要工程パラメータ(Critical Process Parameter, CPP)を特定して管理していくことが求められている。

前報⁶⁾では、品質工学のパラメータ設計の手法を用いて、流動層造粒法において顆粒物性に影響を及ぼす8種類の操作パラメータを選択し、その影響を分析した。動的機能窓法の反応速度差法により、ばらつきに関連するSN比では結合剤溶液のスプレー液速度Cが、造粒速度に関連する感度ではスプレー液速度C、スプレー空気圧D、結合剤溶液濃度Bおよび原料仕込量Gが重要工程パラメータであると特定した。しかし、実験モデルが基本機能を正しく捉えることができず、確認試験において実験値と推定値のSN比が大きく乖離した。また、顆粒は造粒不足と思われる細かいものから過剰造粒である粗く固い粒状のものまでできていた。錠剤成形用顆粒に粒度別主薬含量の不均一が存在すると、錠剤成形時にフィードシュー内に粒度偏析が発生した場合、各錠剤の主薬含量の不均一につながる可能性がある。また、操作パラメータは、顆粒物性以外にもあるいは顆粒物性にあまり影響がなく、錠剤の成形性および物性に影響する可能性がある。

そこで本研究では、前報で調製した顆粒について粒度別の主薬含量を測定した。次に、それらの顆粒を同一の成形条件下で錠剤に成形し、造粒時の操作パラメータが錠剤の成形性および物性に及ぼす影響を評価・比較したので、その結果を報告する。

2. 実験方法

2.1 使用した顆粒

前報⁶⁾において、 L_{18} 直交表に割り振った条件で造粒した顆粒、確認試験における最適条件および現行条件で造粒した顆粒を使用した。これらの顆粒は、所定の結合剤を全量スプレーしたものである。表1に錠剤の処方、表2に流動層造粒機の制御因子(操作パラメータ)とその水準を示す。また、表3に L_{18} 直交表に割り振った造粒条件、最適条件および現行条件について、操作パラメータの値、SN比および感度を示す。

2.2 顆粒の粒度別主薬含量の分析

前報⁶⁾においてSN比および感度を求めるために分級した顆粒を使用し、粒度別のアセトアミノフェン(以下、AAPと表す)含量を測定した。6水準の粒度区分(500 μm 以上, 355~500 μm , 250~355 μm , 150~250 μm , 75~150 μm , 75 μm 未満)に分級した顆粒と分級しない顆粒(全体と表す)から、それぞれ顆粒0.1gを秤り採った。これを250 mLのメスフラスコに移し、蒸留水を加えて溶解後、定容とした。これらの溶液の一部を採り、0.45 μm のメンブランフィルターを使用して濾過し、初めの10 mLは廃棄し、その後20 mLを採取して試料溶液とした。なお、顆粒の量が少なく0.04 gを採取できない場合はデータ

表1 錠剤の処方⁶⁾

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。

顆粒の粒度別主薬含量の測定ではMg-Stは含まない。

表2 流動層造粒機の制御因子(操作パラメータ)と水準⁶⁾

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($^{\circ}\text{C}$)	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。

表 3 L_{18} 直交表に割り振った造粒条件，最適条件および現行条件の操作パラメータ，SN 比および感度⁶⁾

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	SN比(db)	感度(db)
1	標準	5	5	0.06	60	30	700	50 / 50	-20.55	-32.75
2	標準	5	10	0.1	70	40	1000	70 / 30	-17.42	-31.32
3	標準	5	15	0.2	80	50	1500	90 / 10	-21.46	-35.45
4	標準	7	5	0.06	70	40	1500	90 / 10	-24.59	-37.13
5	標準	7	10	0.1	80	50	700	50 / 50	-26.96	-26.90
6	標準	7	15	0.2	60	30	1000	70 / 30	-16.74	-26.98
7	標準	10	5	0.1	60	50	1000	90 / 10	-26.72	-36.39
8	標準	10	10	0.2	70	30	1500	50 / 50	-14.57	-35.05
9	標準	10	15	0.06	80	40	700	70 / 30	-18.53	-16.04
10	高	5	5	0.2	80	40	1000	50 / 50	-34.81	-51.97
11	高	5	10	0.06	60	50	1500	70 / 30	-26.59	-32.40
12	高	5	15	0.1	70	30	700	90 / 10	-1.61	-22.20
13	高	7	5	0.1	80	30	1500	70 / 30	-32.17	-40.26
14	高	7	10	0.2	60	40	700	90 / 10	-19.23	-29.39
15	高	7	15	0.06	70	50	1000	50 / 50	-7.29	-24.67
16	高	10	5	0.2	70	50	700	70 / 30	-25.64	-40.97
17	高	10	10	0.06	80	30	1000	90 / 10	-19.59	-23.59
18	高	10	15	0.1	60	40	1500	50 / 50	-2.99	-25.36
最適条件	高	10	15	0.1	70	30	700	70 / 30	-14.93	-16.80
現行条件	標準	7	12	0.1	70	40	1000	70 / 30	-23.69	-25.99

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。

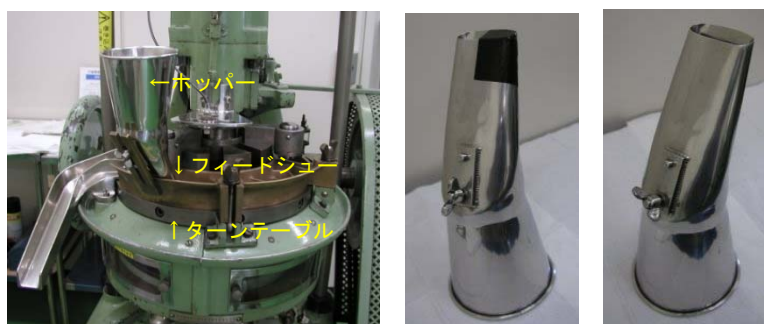


図 1 ロータリー打錠機に取り付けたホッパーおよびホッパー先端の写真
 左：ロータリー打錠機に取り付けたホッパー
 中：顆粒の流出量制御のため先端にテープを貼って一部を閉じたホッパー
 右：先端を全開にしたホッパー（No.10 および No.16 の顆粒で使用）

無しとし，0.04 g を採取できる場合は 100 mL のメスフラスコを使用して溶解後，定容した。

各試料溶液は，自動溶出試験機（大日本精機，RT-3Std）を使用し，オートサンプラーで 20 倍に希釈した後，分光光度計（島津製作所，UV-1600）により AAP 含量を測定した。測定波長は 243 nm とした。

2. 3 錠剤成形

顆粒は，整粒（ふるいなどを通して一定以上の

大きさの顆粒を除去する）を行わず，そのまま錠剤成形に使用した。顆粒はそれぞれ 497.5 g を秤り採り，一部を滑沢剤のステアリン酸マグネシウム（太平化学産業製，以下，Mg-St と表す）2.5 g と予混合した後，V 型混合機（ダルトン，DMV-4 型，缶体容積 3 L）を使用し，回転速度 30 rpm で 5 分間混合した（表 1 の処方参照）。滑沢剤を混合した顆粒は，図 1 の左図に示すロータリー打錠機（菊水製作所，RT-F-9-2）を使用し，同一の成形

条件でできるだけ 300 g 以上の量の錠剤を成形した。錠剤の成形条件は、直径 8 mm、普通レンズ錠（上下面の曲率半径 12 mm）の金型 3 組をターンテーブルにセットし、1 錠あたり質量 200 mg、打錠圧（成形力）10 kN およびターンテーブル回転速度 20 rpm とした。錠剤成形中は、顆粒の流動状況および各錠剤の打錠圧の変動などを観察および記録した。

なお、表 3 の L_{18} 直交表の No.10 および No.16 の条件で造粒した顆粒は、一部が凝集していたため、No.10 の顆粒は Mg-St 混合後に、No.16 の顆粒は Mg-St の混合前後に 1 mm のふるいを通させた。また、この 2 条件の顆粒は、流動性不良のため、打錠機へ顆粒を供給するホッパーの先端を全開とした（図 1 右図参照）。それ以外の条件の顆粒はホッパーの先端にテープを貼って一部を閉じて錠剤を成形した（図 1 中図参照）。

2. 4 錠剤の物性評価

成形した錠剤は、錠剤硬度（サンプル数、n=20）、錠剤重量・厚み・直径（n=20）、崩壊時間（n=12）、溶出試験による AAP の 80 % 溶出時間（n=6）を測定し、それぞれの平均値および変動係数を求めた。

錠剤硬度は錠剤硬度計（岡田精工，TS-75N）を使用し、圧子スピード 0.3 mm/sec で測定し、破断荷重を錠剤硬度とした。錠剤の崩壊時間は、崩壊試験器（富山産業，NT-20H）を使用し測定した。溶出試験は自動溶出試験機（分光光度計を含む）

を使用した。試験液に蒸留水を使用し、2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 45 および 60 分後に試料溶液のサンプリングを行い、各時間における AAP 溶出量から各錠剤の AAP の 80 % 溶出時間を求めた。

錠剤の物性は、表 3 の L_{18} 直交表の造粒の操作パラメータ、顆粒物性と錠剤物性との間の相関係数を求め評価した。また、「操作パラメータの違いにより錠剤物性には差がない」との仮説を立てて分散分析を行い、造粒の操作パラメータ（造粒条件）が錠剤物性に及ぼす影響を評価した。

3. 結果と考察

3. 1 顆粒の粒度別主薬含量

図 2 に顆粒の粒子径を代表する 50 % 粒子径 (D_{50}) の大きさの順に造粒条件を並べたグラフを示す。図 2 より、顆粒は No.2 と No.1 の条件を境界に a) 細かい～やや細かい顆粒 ($D_{50} = 55.6 \sim 178.5 \mu\text{m}$) と b) やや粗い～粗い顆粒 ($D_{50} = 231.4 \sim 385.6 \mu\text{m}$) に分類される。図 3 に顆粒の粒度分布および粒度別主薬含量 (AAP 含量) の測定結果を示す。図 3 は、図 2 に示した顆粒の D_{50} の大きさの順に、上から下へ行く順に、左から右へ行く順に顆粒の D_{50} が大きくなるように並べてある。また、各顆粒の粒度分布は粒度区分における頻度 (%) により示した。

図 3 より細かい顆粒になる造粒条件と粗い顆粒ができる造粒条件では、主薬として使用した AAP

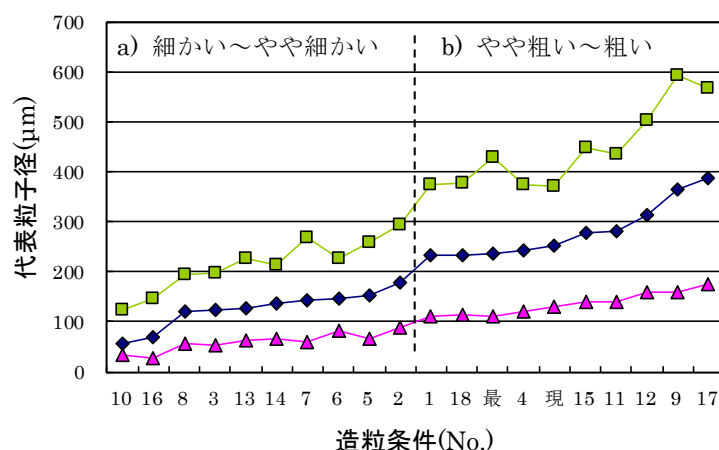


図 2 造粒条件(No.)を顆粒の粒子径の順に並べたグラフ

50 % 粒子径 (D_{50}) の値を基準に、左から右に粒子径が大きくなるように造粒条件(No.)を並べ替えてある。顆粒は No.2 と No.1 の条件を境界に a) 細かい～やや細かい顆粒と b) やや粗い～粗い顆粒に分類される。最：最適条件，現：現行条件，その他の横軸の数字は造粒条件(No.)を示す。

▲：10 % 粒子径 (D_{10})，◆：50 % 粒子径 (D_{50})，■：90 % 粒子径 (D_{90})

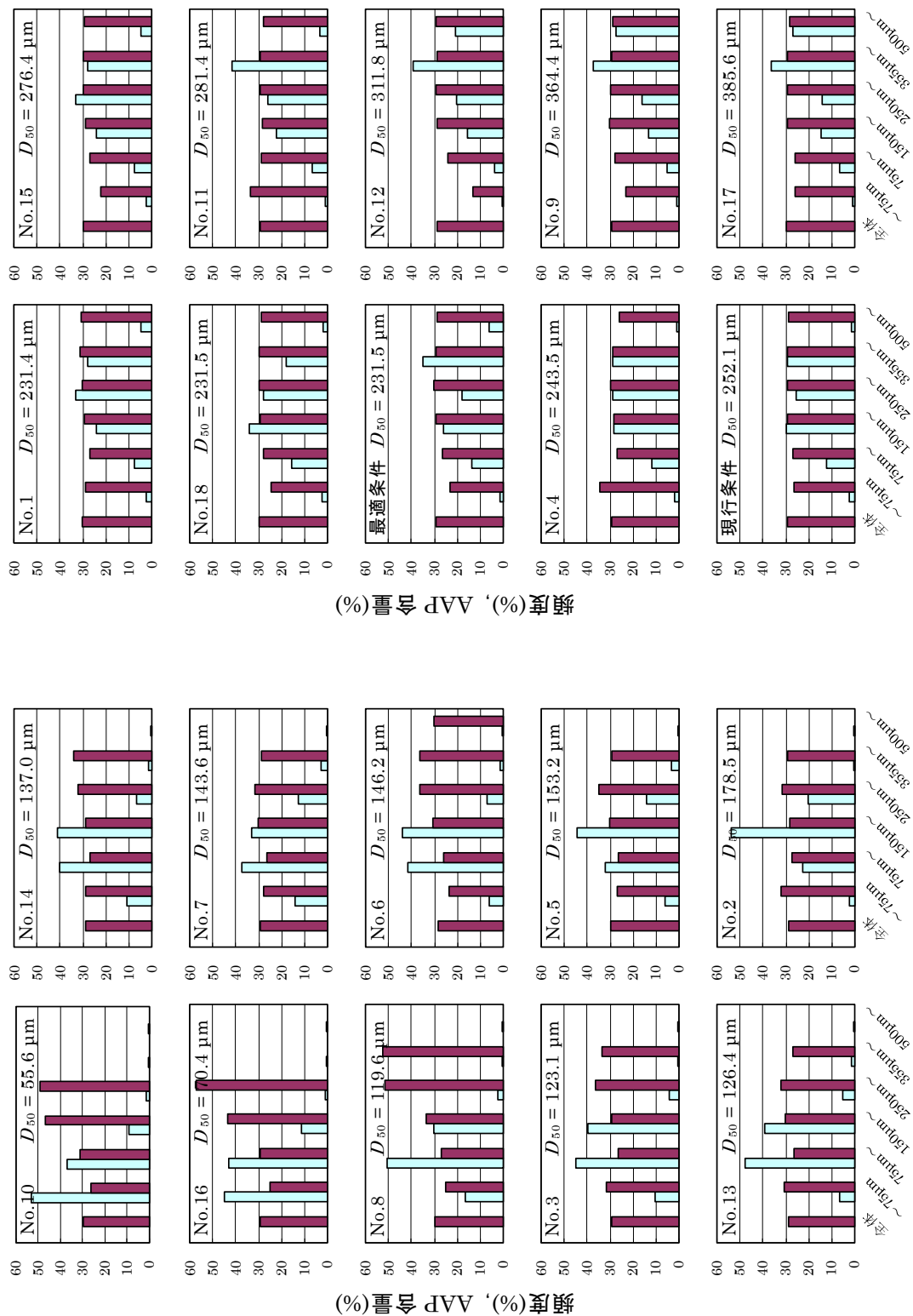


図3 顆粒の粒度分布および粒度別主薬含量 (AAP 含量) の測定結果
 顆粒の 50% 粒子径 (D_{50}) により, 2 水準に分類. 各列, 上から下の順に, 左から右の順に D_{50} が大きくなる.
 粒度分布は, 分級した各区分の頻度 (%) を表示. □ : 頻度 (%), ■ : AAP 含量 (%)

の含量が粒度区分により異なる傾向にあることが認められた。なお、今回の定量方法では、AAP 含量が実際の含有量より若干低い定量値となったので、各 No. (条件) 間の相対的な差のみを議論する。ちなみに、処方から計算した AAP 含量の理論値は顆粒全体で 30.15 % である。

図 3 a) の細かい～やや細かい顆粒 (No.10 から No.2 までの条件) では、 D_{50} が小さくなるほど 150 μm 未満および 75 μm 未満の粒子が多くなった。一方で 500 μm 以上の区分が極めて少なく、試料を採取できないものが多かった。主薬含量の測定結果より、これらの顆粒は粒子径 250 μm 以上の粗い区分において AAP 含量が高かった。特に、No.10, No.16 の条件で造粒した顆粒は、乾燥した (水分量が少ない) 状態で造粒が進行したため 75 μm 未満の微粉が最も多く、355 μm 以上の顆粒の量は極めて少なかった。No.10 および No.16 の条件の顆粒では 150～250 μm および 250～355 μm の区分において、この次に細かい No.8 の条件の顆粒では 250～355 μm および 355～500 μm の区分において、AAP 含量が特に高かった。

これは、AAP に含まれる粗粒が、分級により粗い粒子径の区分に集積された結果と考えられる。すなわち、今回使用した AAP は、500 μm 以上の粗粒を除去して使用した⁶⁾ものの、100 μm を越える粒子が含まれていた。造粒があまり進まない (微粉が多量に存在する) 造粒条件の場合、粗い顆粒ができていないまたは少ないために、粒子径の粗い区分において粗粒の AAP が集積され、AAP 含量が高くなったと考えられる。このことは、加藤らによる標準処方研究会 (現標準処方フォーラム) の研究結果において、粗い粒子を含む AAP を主薬として流動層造粒法により造粒した顆粒は、粗粒側で AAP 濃度が高くなる⁷⁾という報告と一致している。

顆粒の粒度別主薬含量 (AAP 含量) は、 D_{50} の小さい方から 4 番目の No.3 の条件以降、No.5 の条件までは粒子径 250 μm 以上の区分でやや高い状況が存在するが、各粒度区分における AAP 含量の差が徐々に小さくなる傾向が認められた。

図 3 b) のやや粗い～粗い顆粒 (No.1 から No.17 までの条件) では、 D_{50} が大きくなるほど 355 μm 以上および 500 μm 以上の粒子が多くなった。一方、75 μm 未満の粒子は数%以下であった。また、

各粒度区分における AAP 含量の差は比較的小さくなっていった。流動層造粒法の場合、造粒中の湿潤度が高い (水分量が多い) 状態になると、急激に造粒が進み、粒子径が大きくなることが知られている^{1-3,8)}。これらの顆粒は、造粒時間が短く比較的水分量が多い状態で造粒が進行したものが多かった。賦形剤には水にやや濡れにくいコーンスターチが配合されているが、水分量が多い状態では水溶性の AAP や乳糖とともに付着・凝集したため粗い顆粒になったと考えられる。その結果、粒度別 AAP 含量の差が比較的小さくなり、微粉が少なくなったと考えられた。なお、75 μm 以下の区分で AAP 含量が低い顆粒とやや高い顆粒が存在するが、造粒条件により原料粉末の濡れる状況が異なったためと考えられる。

錠剤の成形性や物性は、錠剤成形用顆粒の物性に大きく影響される^{1,9-12)}ことが知られている。錠剤中の薬物の含量均一性を保持するためには、錠剤成形用顆粒は粒度別主薬含量の偏差は小さい方が良いとされている^{11,13)}。長時間の錠剤成形において、打錠機のフィードシュー内において顆粒の粒度別偏析が発生し、金型への充填量や成分含量のばらつきにつながる^{11,13)}からである。今回の結果より、特に細かい顆粒ができる造粒条件 (No.10, No.16, No.8) において、粗粒区分への AAP 粗粒子の集積による偏析が認められた。なお、錠剤成形において、細かい顆粒は流動不良により金型への充填量が不安定になることが予想される。粗い顆粒は粒度別偏析による含量均一性への影響は少ないと考えられるが、金型への顆粒の充填状況にばらつきが生じ、打錠圧および錠剤重量のばらつき増大につながることを予想される。

3. 2 錠剤の成形性および物性

3. 2. 1 錠剤成形における操作パラメータの影響

錠剤は、成形中および成形後において、キャッピングやラミネーションなどの打錠障害 (成形不良) は認められなかった。表 4 に各条件で調製した顆粒について、錠剤成形時の打錠圧とその変動係数 (CV 値 (%)) の測定結果を示す。また、錠剤物性の測定結果およびその変動係数も併せて示す。また、表 5 に造粒時の操作パラメータ、顆粒物性および錠剤物性間の関係性を示すために相関係数を求めた結果を示す。相関係数の計算には表 3 の

表 4 錠剤成形時の打錠圧および錠剤物性の測定結果（各測定値の変動係数を含む）

行\項目 No.	打錠圧 (kN)	打錠圧CV (%)	錠剤重量 (mg)	錠剤直径 (mm)	錠剤厚み (mm)	錠剤硬度 (kgf)	崩壊時間 (sec)	80%溶出時間 (min)	錠剤重量CV (%)	錠剤直径CV (%)	錠剤厚みCV (%)	錠剤硬度CV (%)	崩壊時間CV (%)	溶出時間CV (%)
1	10.17	5.04	201.51	8.087	3.853	9.53	118.2	19.5	0.64	0.06	0.30	4.20	10.46	11.56
2	10.36	5.24	200.37	8.070	3.777	8.72	84.5	15.4	0.82	0.00	0.51	5.21	10.29	20.79
3	10.21	6.10	200.72	8.051	3.749	10.53	72.9	14.4	0.82	0.04	0.37	6.27	8.78	14.70
4	10.38	6.16	200.14	8.060	3.757	9.23	60.2	12.7	1.26	0.00	0.58	5.57	5.96	15.14
5	10.13	5.42	201.22	8.086	3.859	9.27	107.7	17.8	0.85	0.06	0.37	6.05	10.00	17.16
6	10.08	3.28	200.37	8.081	3.813	6.94	66.1	17.1	0.37	0.03	0.28	2.21	6.34	23.45
7	10.18	5.73	200.87	8.064	3.776	8.14	53.8	13.1	0.76	0.06	0.28	5.85	5.84	11.79
8	10.25	7.06	201.24	8.090	3.867	9.71	121.0	27.6	1.10	0.04	0.61	7.11	6.12	5.37
9	10.13	5.24	200.87	8.074	3.817	7.31	75.7	20.5	0.92	0.06	0.41	5.20	14.70	15.63
10	10.07	4.67	200.55	8.080	3.844	10.68	137.8	19.7	0.62	0.00	0.37	4.29	10.38	22.43
11	10.43	8.56	200.77	8.074	3.802	9.31	88.7	19.9	1.68	0.06	0.68	5.89	6.37	24.26
12	10.18	4.41	199.90	8.070	3.770	6.52	49.1	9.4	0.69	0.00	0.35	5.22	8.58	13.90
13	10.58	6.20	200.91	8.081	3.818	9.99	79.1	16.6	1.06	0.04	0.51	5.16	9.96	21.60
14	10.12	4.10	201.28	8.063	3.788	10.21	58.3	13.5	0.56	0.06	0.30	3.35	9.11	8.99
15	10.25	4.58	200.74	8.090	3.843	8.01	104.2	15.3	0.72	0.00	0.41	4.41	9.22	17.34
16	10.02	4.55	200.38	8.075	3.833	7.91	66.7	20.6	0.70	0.06	0.31	5.38	7.92	12.19
17	10.57	6.23	200.83	8.068	3.762	7.62	53.7	10.2	1.16	0.06	0.57	5.83	8.72	22.94
18	10.39	5.20	200.27	8.090	3.866	7.32	90.5	17.9	0.93	0.04	0.46	4.28	7.17	11.87
最適条件	10.30	4.07	200.08	8.080	3.817	6.91	61.4	12.6	0.46	0.00	0.30	3.33	5.57	17.31
現行条件	10.07	5.90	199.92	8.070	3.815	10.10	79.4	16.2	1.12	0.00	0.52	5.73	9.86	13.82

変動係数 CV(%) = 標準偏差 ÷ 平均値 × 100

表 5 造粒時の操作パラメータ、顆粒物性および錠剤物性間の相関関係

	造粒時の操作パラメータ							SN比, 感度		顆粒物性						
	ノズル位置	結合剤液濃度	スプレー液速度	スプレー空気圧	給気温度	給気風量	仕込量	賦形剤比率	SN比	感度	D ₅₀	D ₉₀	水分量	ゆるめかさ密度	かためかさ密度	安息角
SN比			0.74													
感度			0.74					0.69								
D ₅₀			-0.78					0.47	0.77							
D ₉₀			-0.81					0.47	0.76	0.99						
水分量							-0.84									
ゆるめかさ密度																
かためかさ密度				0.55					-0.56	-0.48				0.89		
安息角																
打錠圧				-0.54				0.62								
打錠圧CV								0.65								
錠剤重量														-0.65	-0.48	
錠剤直径								-0.91						0.84		
錠剤厚み								-0.94						0.76		
錠剤硬度			-0.48						-0.63	-0.67	-0.55	-0.58				
崩壊時間								-0.89						0.67		
80%溶出時間								-0.72						0.50		
錠剤重量CV				-0.48				0.62								
錠剤直径CV																
錠剤厚みCV								0.67								
錠剤硬度CV																
崩壊時間CV					0.54			-0.50								
溶出時間CV																

	打錠性		錠剤物性												
	打錠圧	打錠圧CV	錠剤重量	錠剤直径	錠剤厚み	錠剤硬度	崩壊時間	80%溶出時間	錠剤重量CV	錠剤直径CV	錠剤厚みCV	錠剤硬度CV	崩壊時間CV	溶出時間CV	
打錠圧															
打錠圧CV	0.61														
錠剤重量															
錠剤直径															
錠剤厚み				0.92											
錠剤硬度			0.51												
崩壊時間				0.68	0.76	0.47									
80%溶出時間				0.59	0.75		0.69								
錠剤重量CV	0.70	0.93													
錠剤直径CV			0.62												
錠剤厚みCV	0.76	0.81						0.90							
錠剤硬度CV		0.75						0.63		0.52					
崩壊時間CV															
溶出時間CV															

L₁₈直交表の条件のデータのみを使用し、最適条件および現行条件のデータは含まない。

相関係数は、自由度 φ=16（標本数18）の場合の、有意水準5%以上および1%以上の値のみを示す。

p<0.01	p<0.05
0.5897	0.4683

L_{18} 直交表の条件で調製した顆粒のデータを使用し、最適条件および現行条件のデータは含まなかった。表 5 では相関係数について検定¹⁴⁾を行い、有意水準 5 %以上の関係のみ示した。なお、打錠圧について造粒時の原料仕込量との相関が有意 ($p<0.01$)であることが確認されたが、20 種類の顆粒 (錠剤) についてほぼ一定の圧力に調整しているため、影響はないものとして以後の検討から除外する。

打錠圧の変動係数 (以下、変動係数は打錠圧 CV のように表す) は、顆粒の物性が変動 (ばらつき) に影響すると考えて、造粒時の操作パラメータの影響について分散分析を行った。その結果、有意となる結果は認められず、造粒時の操作パラメータは打錠圧 CV にはあまり影響しないと考えられた。

しかし、錠剤成形時の顆粒の流動状況や打錠圧の変動などを観察・記録した結果、細かい顆粒の場合、安定な錠剤成形を阻害する障害が確認された。すなわち、顆粒の流動性不良に起因する顆粒供給用ホッパーからの流出不良 (No.10, No.16 の顆粒)、ホッパー内でのブリッジ形成 (No.10, No.16, No.14 の顆粒)、金型への充填不足 (No.10, No.16, No.13, No.14, No.5 の顆粒)などが発生し、打錠圧の急激な減少 (錠剤重量の急激な減少) が観察された。このように、細かい顆粒が造粒され

る条件は、顆粒の流動性不良が起因する錠剤成形の安定性不良が発生するため、なるべく選択すべきではないと考えられる。図 4 に示すように造粒速度に関連する感度は、50 %粒子径 (D_{50}) と正の相関関係 (相関係数 0.77) にある。スプレー空気圧の水準による影響が認められるが、感度が低い条件ほど顆粒の D_{50} が小さくなっている。処方の違い (主薬や添加剤の違い) など造粒のシステムによって感度の大きさは異なるが、感度が低くなる条件は細かい顆粒ができる条件であるとの判断基準になると考えられる。

一方、粗い顆粒の場合は、流動性は良いが、粗い粒子の存在により金型への充填量のばらつきが発生したと考えられた。 D_{50} や 90 %粒子径 (D_{90}) と打錠圧 CV との相関は低かったが、顆粒が粗い場合、打錠圧の上下変動が大きくなる現象が観察された。これらの顆粒は、造粒時間が短く比較的水分量が多い状態で造粒が進行したものが多かったことから、固く粗い顆粒も含まれており、固い粒子であることも打錠圧の変動が大きくなった原因の一つと考えられた。

錠剤の製造において、粒子径や粒度分布、顆粒形状、顆粒硬度や密度など錠剤成形用顆粒には多様な物性が求められる。これらの造粒の程度を示す「造粒度」という言葉は未だに定義されていない⁹⁾が、造粒不足と過剰造粒はいずれも錠剤成形において様々な問題が生じることが知られている^{1,9-12)}。今回、錠剤成形において顆粒の流動状態および打錠圧の変動状況を確認することにより、適正に造粒されていない顆粒は問題を発生させることを確認した。錠剤成形用顆粒は適切な造粒条件を選択し、適正な造粒度に造粒することが重要と考えられた。

3. 2. 2 錠剤物性における操作パラメータの影響

図 5 に、錠剤厚み、錠剤硬度、崩壊時間および AAP の 80 %溶出時間について、操作パラメータの効果を示す要因効果図 (操作パラメータの水準ごとの平均値) を示す。また、これらの錠剤物性において、操作パラメータの効果について分散分析を行った結果、因子効果が有意である操作パラメータには、図中に * 印 ($p<0.05$) または ** 印 ($p<0.01$) を付してある。なお、錠剤直径は、図には示さないが、表 5 において錠剤厚みと高い相関関

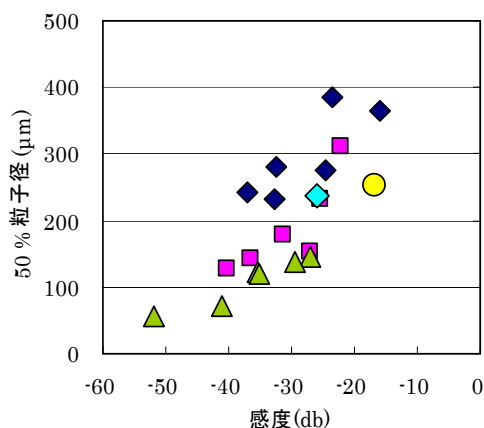


図 4 造粒速度に関連する感度と顆粒の 50 % 粒子径 (D_{50}) の関係 (スプレー空気圧の水準別に表示)
 ◆ : スプレー空気圧 0.06 MPa
 ■ : スプレー空気圧 0.1 MPa
 ▲ : スプレー空気圧 0.2 MPa
 ● : 最適条件 (スプレー空気圧 0.1 MPa)
 ◆ : 現行条件 (スプレー空気圧 0.1 MPa)

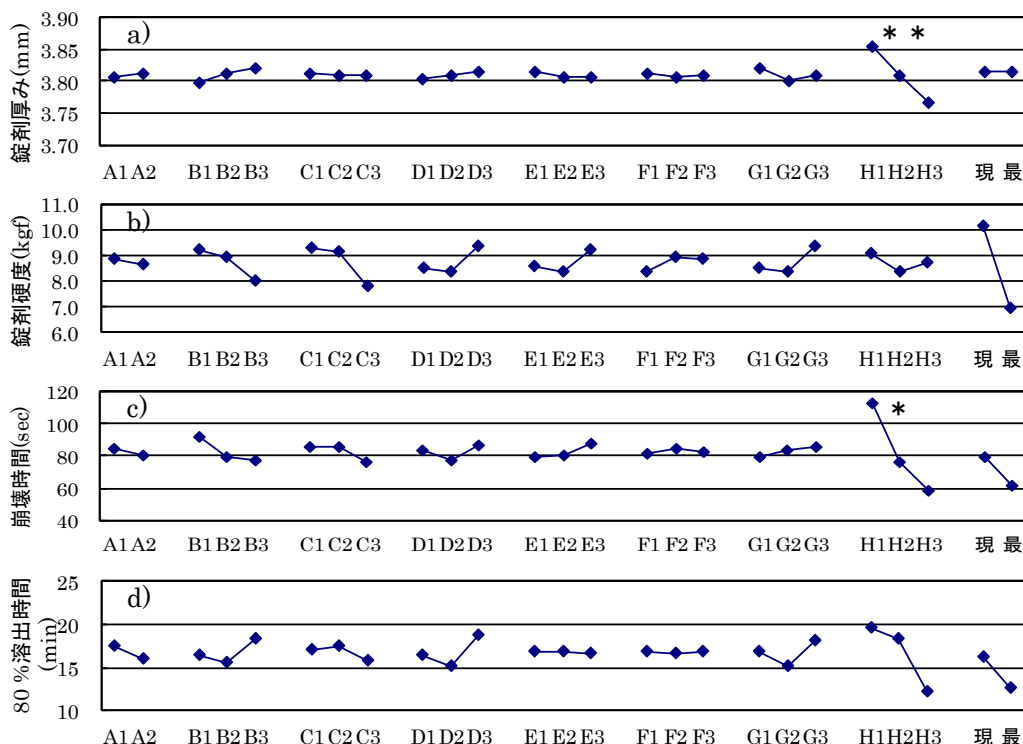


図 5 錠剤物性における操作パラメータの要因効果図（現行条件と最適条件のデータを併せて表示）

a) 錠剤厚み, b) 錠剤硬度, c) 錠剤の崩壊時間, d) AAP の 80 %溶出時間

要因効果図は、それぞれの錠剤物性において、操作パラメータの水準ごとの平均値を示す。

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

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (各錠剤物性において操作パラメータの効果を分散分析により評価)

係を示し、要因効果図および分散分析においても錠剤厚みとほぼ同様の結果であったことから、以後の考察を省略する。

図 5 の a) および c) に示すように、賦形剤比率（乳糖とコーンスターチの比率の水準 H1, H2, H3）が、錠剤の厚み ($p < 0.01$) および崩壊時間 ($p < 0.05$) において有意となった。しかし、それ以外の操作パラメータ（ノズル位置、結合剤溶液濃度、スプレー液速度、スプレー空気圧、給気温度、給気風量および原料仕込量）では有意とならなかった。

造粒時の操作パラメータである賦形剤比率は、相関分析（表 5）、分散分析（図 5）の結果より、錠剤硬度およびその変動係数に及ぼす影響は大きくないと考えられた。一方で、賦形剤比率は錠剤厚み、崩壊時間に影響を及ぼした。すなわち、図 5 の a), c) および d) に示すように賦形剤中の乳糖の比率が低くなる（パラメータ H は水準 3→1 の

順にコーンスターチの比率が高くなる）ほど、錠剤の厚みは増加し、崩壊時間および AAP の 80 % 溶出時間が長くなった。AAP の 80 % 溶出時間については、分散分析において賦形剤中の乳糖の比率の因子効果は認められなかったが、図 5 の d) において効果が大きいように見えたので、これについても比較の対象とした。

図 6 に、賦形剤比率に着目した、錠剤厚みと崩壊時間および AAP の 80 % 溶出時間の相互の相関関係を示す。コーンスターチは約 12 % の水分を含み、圧縮成形性が良くない。そのため、賦形剤中のコーンスターチの比率が高い（乳糖の比率が低い）錠剤は水分含量が高くなり、錠剤の厚みが増加する。顆粒について、賦形剤中のコーンスターチの比率が高くなるほど水分含量が高くなる傾向があったことは前報で述べた⁶⁾。崩壊時間については、錠剤は同じ組成であっても、厚みが増すほど長くなる¹⁵⁾ことが知られている。また、崩壊剤

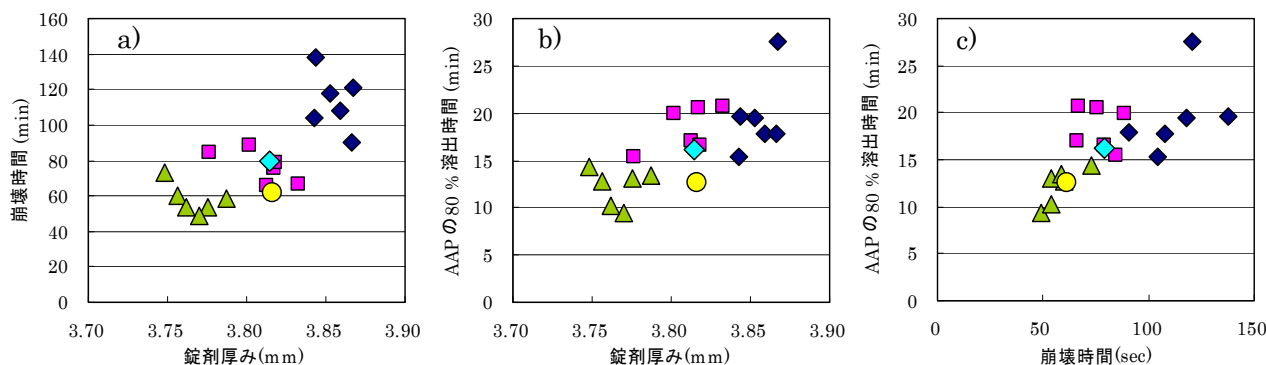


図 6 錠剤厚み、崩壊時間および AAP の 80 % 溶出時間の相関関係（賦形剤比率の水準別に表示）

a) 錠剤厚みと崩壊時間, b) 錠剤厚みと AAP の 80 % 溶出時間,
c) 崩壊時間と AAP の 80 % 溶出時間

- ◆：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
- ：最適条件（賦形剤中の乳糖/コーンスターチ = 70 / 30）
- ◆：現行条件（賦形剤中の乳糖/コーンスターチ = 70 / 30）

でもあるコーンスターチは、吸水すると膨潤して錠剤を崩壊させるが、コーンスターチ自身が膨潤して水の浸透を遅らせてしまうことにより、時間の経過とともに少しずつ速度を遅くしながら錠剤の厚み方向に崩壊させる¹⁵⁾。溶出試験による薬物の溶出時間は、錠剤が試験液に溶解または吸水して崩壊し、薬物が試験液に溶解する機構であるため、錠剤の崩壊時間が長くなれば 80 % 溶出時間も長くなる傾向にある。これらのことが連動して図 6 のように、賦形剤中のコーンスターチの比率が高くなるにつれ、錠剤厚みの増加、崩壊時間の遅延および AAP の 80 % 溶出時間の遅延へつながったと考えられた。

次に、各錠剤物性の変動係数においては、操作パラメータの効果について分散分析を行った結果、有意となる操作パラメータは認められなかった。なお、原料仕込量は、表 5 において打錠圧、打錠圧 CV、錠剤重量 CV および錠剤厚み CV との間に高い相関関係が認められ、分散分析では錠剤厚み CV において有意 ($p < 0.05$) となったが、次の理由により錠剤物性に直接影響するものでないと判断される。すなわち、打錠圧 CV は打錠圧が高くなるほど大きくなり、正の相関関係にある錠剤重量 CV と錠剤厚み CV に影響する。今回の場合、原料仕込量の増加に比例して打錠圧が高くなっていったことが原因であり、これが打錠圧 CV、錠剤

重量 CV および錠剤厚み CV が大きくなることに連動したと考えられる。この結果、本来、打錠圧一定の条件下では影響が出ないはずの原料仕込量が、相関分析および分散分析の結果において有意になったと考えられる。なお、原料仕込量の影響については、原料の仕込量が多くなるほど造粒中に顆粒が圧密され、かさ密度がやや高くなる³⁾ことが知られている。

分散分析の結果より、賦形剤比率以外、造粒時の操作パラメータの多くが有意とならなかったが、以下に述べるように、操作パラメータの組み合わせまたはバランスの結果として得られる顆粒物性は、錠剤の成形性や錠剤物性に影響を及ぼしていた。図 7 に感度および 50 % 粒子径 (D_{50}) と錠剤硬度の関係を示す。図 7 a) では感度の上昇に伴い、図 7 b) では D_{50} の増大に伴い錠剤硬度が低下している。また、横軸が感度から D_{50} になることにより相関関係が低下している。流動層造粒法では顆粒の粒子径が大きくなると、固い粒子ができるため錠剤硬度が低下する^{1,10)}といわれている。感度と D_{50} との間には、図 4 で示したように正の相関関係がある。感度に影響を及ぼす重要工程パラメータはスプレー液速度、スプレー空気圧、結合剤溶液濃度および原料仕込量であった⁶⁾が、これらの操作パラメータの組み合わせの結果が感度や粒子径として得られ、錠剤硬度に影響したと考

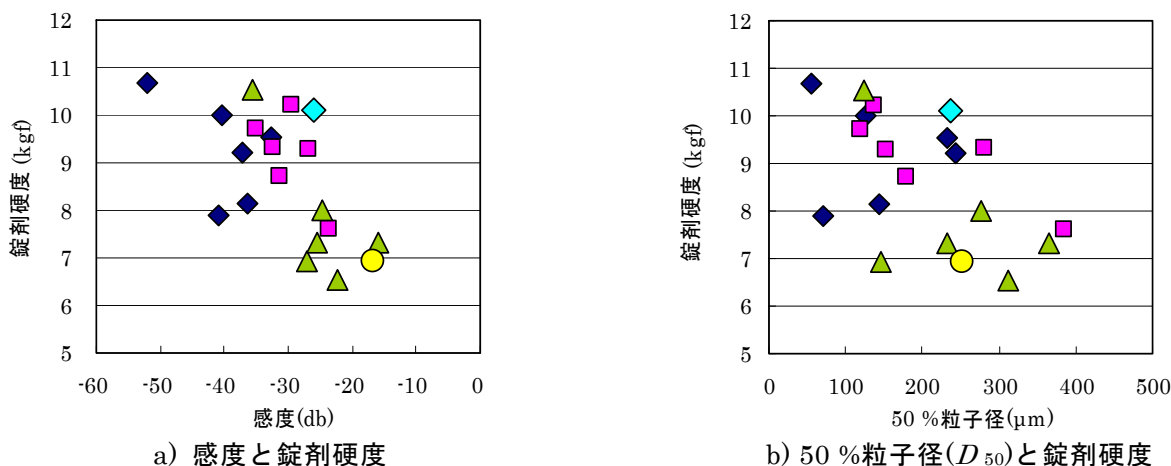


図 7 感度および 50%粒子径(D_{50})と錠剤硬度の相関関係 (スプレー液速度の水準別に表示)
 ◆ : スプレー液速度 5 g/min, ■ : スプレー液速度 10 g/min, ▲ : スプレー液速度 15 g/min,
 ● : 最適条件 (スプレー液速度 15 g/min), ◆ : 現行条件 (スプレー液速度 12 g/min)

えられる。また、図 8 に錠剤硬度と崩壊時間の関係を示す。錠剤硬度が高くなると崩壊時間が長くなる¹⁰⁾ことが知られている。今回の場合は、上述したように賦形剤中の乳糖とコーンスターチの比率の影響が大きかったが、錠剤硬度の増加に伴い崩壊時間が長くなっている。錠剤成形に関しては、3.2.1 項において顆粒の粒子径と流動性が成形性に影響を及ぼすことを述べた。すべての項目について考察したわけではないが、前報および今回の実験結果は、「錠剤成形用顆粒の物性(顆粒の 50%粒子径, 90%粒子径, 水分量)が、錠剤の成形性(打錠圧, 打錠圧 CV)や錠剤の物性(錠剤重量, 錠剤厚み, 錠剤硬度, 崩壊時間, AAP の 80%溶出時間とそれらの CV)に影響する(造粒工程の重要性)」というこれまでの製剤技術の知見どおりの結果となった。

錠剤成形は、錠剤の製造において、錠剤の含量均一性・質量均一性、硬度や崩壊性、薬物の溶出性など、錠剤の物性を決定する重要な工程の一つである⁹⁾。今回、同一の条件下で錠剤を成形することにより錠剤成形の影響を少なくし、錠剤成形用顆粒の操作パラメータが錠剤物性に及ぼす影響を評価した。その結果、操作パラメータの賦形剤比率(乳糖とコーンスターチの比率)が、錠剤の厚み、崩壊時間および主薬の 80%溶出時間に影響することが確認された。その他の操作パラメータは、相関分析および分散分析の結果より、錠剤物性およびその変動において有意となるパラメータ

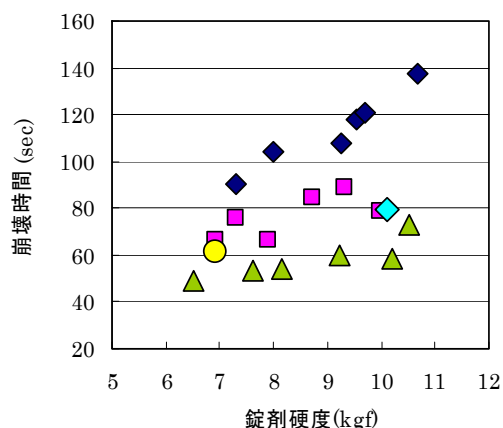


図 8 錠剤硬度と崩壊時間の関係 (賦形剤比率の水準別に表示)
 ◆ : 賦形剤中の乳糖/コーンスターチ = 50 / 50
 ■ : 賦形剤中の乳糖/コーンスターチ = 70 / 30
 ▲ : 賦形剤中の乳糖/コーンスターチ = 90 / 10
 ● : 最適条件 (賦形剤中の乳糖/コーンスターチ = 70 / 30)
 ◆ : 現行条件 (賦形剤中の乳糖/コーンスターチ = 70 / 30)

は確認されなかった。

以上の結果より、流動層造粒法において、造粒時の操作パラメータは D_{50} などの顆粒物性に対して直接的に影響を及ぼしたが、錠剤の成形性や物性に対しては操作パラメータが単独で影響を及ぼすことは少なく、粒子径などの顆粒物性が影響を及ぼした。このことから、錠剤物性に対して、造粒時の操作パラメータは単独でその影響を評価するのではなく、顆粒物性がパラメータの組み合わせ

せの結果であることを理解して、その影響を評価することが必要であると考えられる。適正な範囲は造粒のシステムによって異なると思われるが、錠剤の製造には適切な造粒の操作パラメータの組み合わせを選定することが重要であることがわかった。パラメータの組み合わせについては、「製剤開発に関するガイドライン」で示されているように、実験計画法の応用である応答曲面法などの利用が有効と考えられる。

今後は、疎水性薬物と水溶性薬物の差異による造粒時の操作パラメータの影響などについて検討したい。

4. まとめ

造粒時の操作パラメータが異なる条件で調製した顆粒について、粒度別主薬含量を測定した。また、同一の条件で錠剤を成形し、造粒時の操作パラメータと錠剤物性との関係性を評価した。得られた結果は以下のとおりである。

- (1) 粒度別主薬含量の測定結果より、細かい顆粒となる造粒条件では、主薬のアセトアミノフェンの粗粒が集積されたことにより、粗粒区分においてアセトアミノフェン含量が高くなった。一方、粗い顆粒ができる造粒条件では、粒度分別のアセトアミノフェン含量の差は小さかった。75 μm 以下の区分では、顆粒の量は少ないが、アセトアミノフェン含量の高低が発生した。
- (2) 錠剤成形の結果、顆粒が細かい場合、流動性不良に起因した錠剤重量および打錠圧に関する安定性不良が発生した。一方、顆粒が粗い場合は、流動性は良いが、金型への充填量の偏差が発生し打錠圧の変動が大きくなった。
- (3) 錠剤物性の測定および分散分析の結果、操作パラメータである賦形剤中の乳糖とコーンスターチの比率の因子効果が、錠剤厚み、崩壊時間において有意となった。コーンスターチの高い含水率、膨潤性、低い成形性が、その比率の増加に伴い、錠剤厚みの増加、崩壊時間の遅延および主薬の 80 % 溶出時間の遅延につながった。その他の造粒時の操作パラメータは、錠剤物性およびその変動係数において有意とはならなかった。
- (4) 感度が高くなる(粒子径が大きくなる)に従い錠剤硬度が低下する、錠剤硬度の増加に伴い崩

壊時間が遅延する、細かい顆粒は流動不良および重量安定性の低下が発生するなど、顆粒物性と錠剤の成形性および物性との関係性は従来からの製剤技術の知見どおりであった。錠剤物性には顆粒物性が影響することから、操作パラメータ単独で影響を評価するのではなく、パラメータの組み合わせ結果である顆粒物性から評価することが必要であることがわかった。また、錠剤の製造には適切な造粒の操作パラメータの組み合わせを選定することが重要であることがわかった。

謝辞

本実験の実施にあたり、自動溶出試験機の使用において、不具合の解決にご協力をいただいた株式会社大日本精機様に感謝いたします。

参考文献

- 1) 中村康彦：“医薬品製剤化方略と新技術”。シーエムシー出版。p30-42 (2007)
- 2) 坂本 浩：“製剤の達人による製剤技術の伝承(上巻)経口投与製剤の製造設計と製造法”。じほう。p115-125 (2013)
- 3) 山田昌樹：“製剤の達人による製剤技術の伝承—製造設計・製造技術の新たな潮流”。じほう。p66-81 (2017)
- 4) 厚生労働省：“製剤開発に関するガイドライン”。薬食審査発第 0901001 号 (2006)
- 5) 厚生労働省：“製剤開発に関するガイドラインの改定について”。薬食審査発 0628 第 1 号 (2010)
- 6) 日比野剛ほか：“品質工学による流動層造粒プロセスの分析”。三重県工業研究所研究報告, 43, p93-106 (2019)
- 7) 加藤保富ほか：“若手製剤研究者必読！単位操作から見た固形製剤—第 15 回造粒 造粒の基礎”。PHARM TECH JAPAN, 35(3), p587-595 (2019)
- 8) 船越嘉郎ほか：“粉体の圧縮成形技術”。日刊工業新聞社。p90-96 (1998)
- 9) 谷野忠嗣：“製剤の達人による製剤技術の伝承(上巻)経口投与製剤の製造設計と製造法”。じほう。p157-170 (2013)
- 10) 片岡捷夫：“製剤の達人による製剤技術の伝

- 承（上巻）経口投与製剤の製造設計と製造法”。じほう。p144-154 (2013)
- 11) 小島秀樹ほか：“粉体の圧縮成形技術”。日刊工業新聞社。p44-52 (1998)
- 12) 杉森健一：“粉体の圧縮成形技術”。日刊工業新聞社。p96-108 (1998)
- 13) 青木 茂：“製剤の達人による製剤技術の伝承－製造設計・製造技術の新たな潮流”。じほう。p84-98 (2017)
- 14) 永田 靖：“入門統計解析法”。日科技連出版社。p169-174 (1992)
- 15) 北森信之：“錠剤開発入門 3 第 3 章錠剤の崩壊”。PHARM TECH JAPAN, 19(13), p2299-2305 (2003)
- (本研究は、法人県民税の超過課税を財源として
おります。)