

# 2軸スクリー型造粒におけるデザインスペースの構築

永井 秀昌, 本田 裕恵, 林 正幸, 薬事研究会製剤部会

## Development of Design Space in Twin-screw Type Granulation

Hidemasa NAGAI, Hiroe HONDA, Masayuki HAYASHI,

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気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軸スクリーを用いた造粒工程におけるデザインスペースの構築を検討した。2種類の乾燥方式におけるデザインスペースを作成した結果、気流と流動層乾燥では錠剤物性の応答曲面や製造パラメータの影響度が異なることが明らかとなった。また、検証実験を行うことにより、目標値を満たすアセトアミノフェン錠が設計可能なデザインスペースが構築された。

### 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 a spiral drying system, which is a different granulation mechanism from the fluidized-bed granulation method that is commonly used in conventional batch manufacturing. 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, we investigated the development of a design space for the granulation process using a twin-screw in a continuous granulation-drying system. As a result of creating design spaces for two types of drying methods, it became clear that the response surface of tablet properties and the degree of influence of manufacturing parameters were different between spiral and fluidized bed drying. The validation experiments also established a design space in which acetaminophen tablets that meet the target values can be designed.

**キーワード：**連続生産；2軸スクリー；気流乾燥；流動層乾燥；デザインスペース

**Key words：**Continuous manufacturing；Twin-screw；Spiral drying；Fluidized-bed drying；Design space

### 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は、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の影響を比較するとともに、バッチ式造粒機や乾燥機構別での顆粒・錠剤物性の比較結果を報告している<sup>3,4)</sup>。今回は連続生産の管理戦略の構築に必要なデザインスペースを作成するため、製造パラメータであるスクリー回転数、加水割合、打錠圧の3因子が錠剤物性に与える影響を解析したので報告する。



## 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
	
型式：Gf-105（フロイント産業㈱）	型式：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
	
型式：TCV-5（(株)徳寿工作所）	型式：VELA5（(株)菊水製作所）

#### 3) 物性測定機器

a) 錠剤硬度計	b) 崩壊試験器
	
型式：PC-30（岡田精工㈱）	型式：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㈱）	60%
乳糖水和物（200M，DFE Pharma）	21%
トウモロコシデンプン（日澱化学㈱）	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, アセトアミノフェン, ヒドロキシプロピルセルロース, トウモロコシデンプン, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース, 乳糖水和物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, 造粒用混合品とした.

#### 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

リュー回転数 (3水準): 50, 100, 150 rpm,

水滴下速度 (3水準): 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: 0.2MPa, 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, 終点0.05%/min).

#### 4) 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 (3水準): 5 kN, 10 kN, 15 kN, 回転盤回転数10 rpm, オープンフィードシュー使用

#### 5) 錠剤物性評価

錠剤硬度計 (PC-30, 岡田精工(株)) を用いて硬度を測定 (n = 20) するとともに, 崩壊試験器 (NT-2 HS, 富山産業(株)) を用いて崩壊時間を測定した (n = 6).

#### 6) 実験計画法

実験計画は中心複合計画を用い, JMP17® (SAS Institute) を使用してデータ解析を行った.

## 実験結果

### 1. 実験計画法による実験計画の作成

デザインスペースの構築にあたり, 目標とするアセトアミノフェン錠の製品品質の目標値を錠剤硬度40N以上, 崩壊時間60秒以内に設定した. また製造パラメータとして, 連続造粒時の2軸スクリュー回転数, 加水割合, 打錠時の打錠圧の3因子に対して各3水準を設定し実験を行った. これらの因子と水準を割り付けた表と測定した錠剤特性値 (錠剤硬度および崩壊時間) の結果をTable 1に示す.

### 2. 応答曲面図の比較

錠剤硬度と崩壊時間の応答曲面図 (3次元プロット) をJMPにより作成し, 気流乾燥と流動層乾燥の場合で比較した (Fig. 1). その結果, 気流乾燥と流動層乾燥において異なる曲面性が示され, 各製造パラメータの影響度も異なることが明らかとなった. 錠剤硬度については, 打錠圧と加水割合が両乾燥方式で共に有意に影響を与えるが, スクリュー回転数については気流乾燥でのみ有意なパラメータとなった. 一方, 崩壊時間に関しては加水割合と打錠圧, スクリュー回転数が両乾燥方式で有意に影響を与えるが, 気流乾燥

Table 1. 気流乾燥と流動層乾燥における実験計画（中心複合計画）と測定データ

気流乾燥					流動層乾燥				
製造パラメータ			錠剤物性		製造パラメータ			錠剤物性	
スクリー回転数 (rpm)	加水割合 (%)	打錠圧 (kN)	錠剤硬度 (N)	崩壊時間 (sec)	スクリー回転数 (rpm)	加水割合 (%)	打錠圧 (kN)	錠剤硬度 (N)	崩壊時間 (sec)
50	30	5	39.80	58.75	100	25	5	18.40	47.85
150	30	5	23.10	53.45	50	20	15	47.05	36.34
100	25	5	21.80	58.54	150	25	10	42.40	40.88
150	25	10	39.95	43.87	150	30	5	26.75	52.11
150	30	15	66.45	84.00	150	20	5	15.40	53.81
50	25	10	50.00	54.56	100	25	15	54.60	38.62
150	20	15	49.70	45.08	50	25	10	41.05	47.17
100	20	10	36.25	48.02	150	30	15	67.95	42.89
100	25	10	45.00	51.02	50	20	5	16.60	60.12
150	20	5	15.25	51.62	150	20	15	49.25	36.85
100	25	10	53.25	46.70	50	30	15	70.35	46.00
50	20	5	15.25	52.53	100	25	10	39.55	39.14
50	20	15	51.30	47.97	100	25	10	46.10	35.50
100	25	15	65.50	69.65	100	30	10	52.45	46.74
50	30	15	86.55	95.27	100	20	10	33.40	36.81
100	30	10	64.35	68.88	50	30	5	28.00	91.06

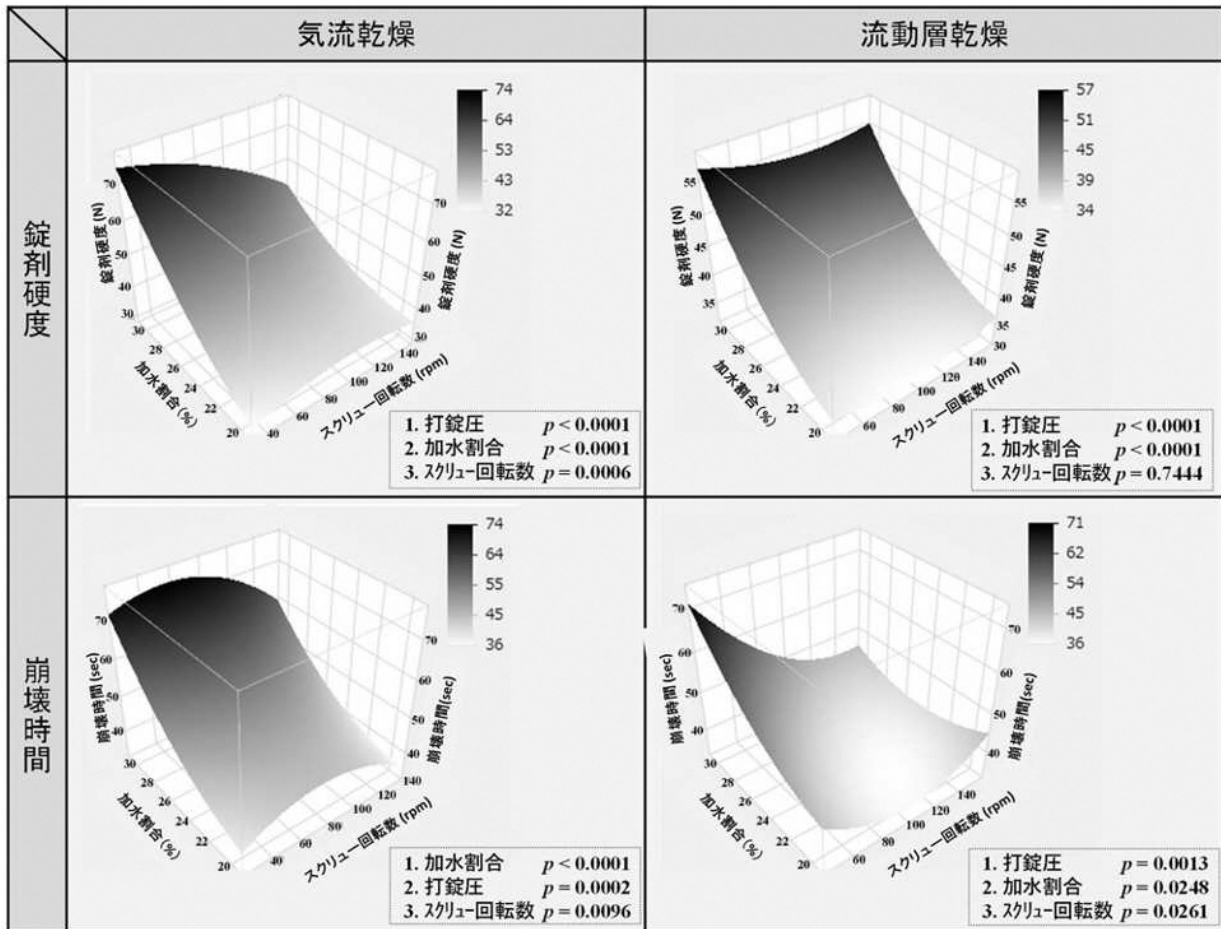


Fig. 1 気流乾燥と流動層乾燥による応答曲面図

では加水割合の影響度が最も大きかったのに対し、流動層乾燥では打錠圧の影響度が最も大きい結果が示された。

### 3. デザインスペースの作成と比較

錠剤硬度と崩壊時間について、打圧10kN時におけるデザインスペースをJMPにより作成した (Fig. 2)。グラフ中において濃いグレーの領域が錠剤硬度40N以上かつ崩壊時間60秒以内を満たしており、今回設定した目標値を満たすデザインスペースを示している。その結果、気流乾燥と流動層乾燥において目標値 (錠剤硬度40N, 崩壊時間60秒以内) を満たすデザインスペースが異なることが示された。

### 4. 構築したデザインスペースの検証

次に構築したデザインスペースの妥当性を検証するため、Fig. 3に★で示した各4点について、目標値を満たすことを確認する検証実験を実施した。気流乾燥ではa, b, c, dに示す4条件、流動層乾燥ではe, f, g, hに示す4条件で実験方法に従って錠剤を試作し、錠剤物性を評価した。この結果、各4点全てについて目標値を満たす錠剤が試作できていることが確認され、デザインスペースの妥当性が示された (Table 2)。なお結果には記載していないが、初回の検証実験では、乾燥時の排気温度の影響によって顆粒水分量がデザインスペース構築時のデータと異なっていたため、一部の点が目標値を満たさなかった。このため、乾燥時の

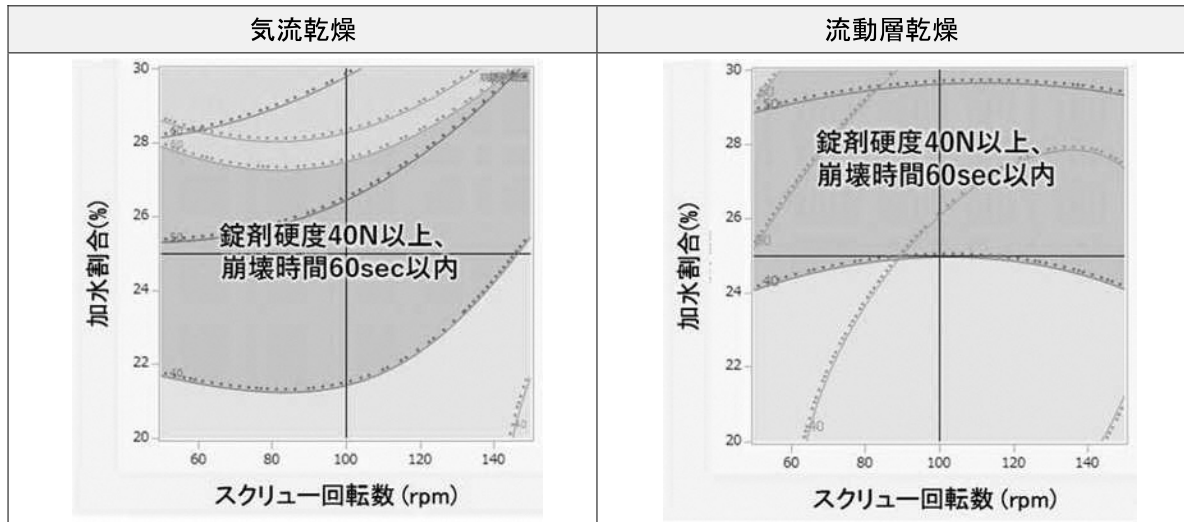


Fig. 2 気流乾燥と流動層乾燥のデザインスペース (打圧10kN条件)

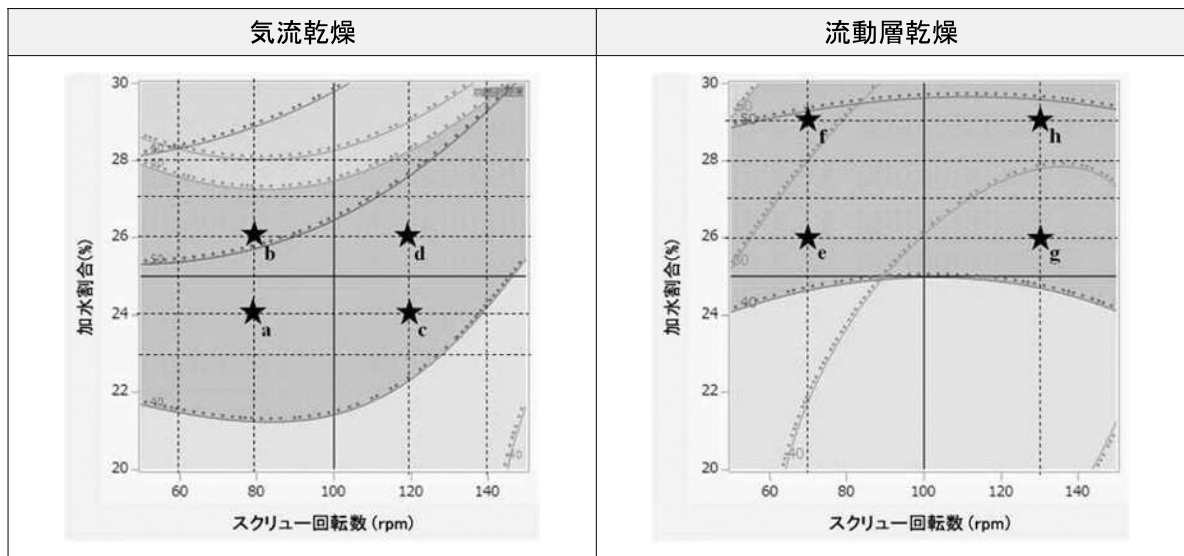


Fig. 3 デザインスペースの検証

排気温度を調整し、顆粒水分量を一致させて再試験を行うことにより、目標値を満たす結果が得られた。

Table 2. デザインスペースの検証実験結果

	錠剤硬度(N)	崩壊時間(sec)
目標値	40N以上	60 sec以下
a	48.1	46.7
b	49.3	50.5
c	46.8	45.0
d	49.3	57.7
e	43.3	43.5
f	43.6	51.5
g	43.1	49.0
h	50.4	42.1

## 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, 4)</sup>。今回、連続生産機の特性を比較するために、同一処方を経路および流動層乾燥でそれぞれ試作し、顆粒および錠剤物性を比較評価する実験を行い、管理戦略を構築する上で必要となるデザインスペースの構築を試みた。

実験計画法に基づきデータを取得し解析を行った結果、気流と流動層乾燥では錠剤物性の応答曲面や製造パラメータの影響度が異なることが明らかとなった。具体的には、①気流乾燥においてのみスクリー回転数が錠剤硬度に影響し、②崩壊時間では気流と流動層乾燥で打圧と加水割合の影響度が逆転する結果が得られた。①の理由として、気流乾燥ではスクリー回転数が小さい条件ほど顆粒水分量が高い結果が得られていたため、スクリー回転数の低下に伴い硬度の上昇が認められた。しかしながら顆粒水分量が増加した原因として、乾燥時の排気温度低下による影響が考えられることから、追加の再試験が必要と考えられる。また、②の理由としては気流と流動層乾燥において、打圧と崩壊時間の相関が異なっていたことに起因すると考えられる。これらの結果から、両乾燥方式において作成したデザインスペースは異なる領域を示した。なお、検証実験を行うことにより、目標値を満たすアセトアミノフェン錠が設計可能なデザインスペースが構築された。

一方でデザインスペースの検証実験を行う際、初回の実験では顆粒水分量の値が異なり、一部の点で目標値を満たさない結果が得られていた。実際の運転時

は顆粒水分量や粒子径をプロセス解析工学 (PAT) ツールによってモニタリングしながら管理するため、最終的には顆粒物性を用いたデザインスペースの構築が必要になると考えられる。このため、今後は運転パラメータ以外に物質特性を用いたデザインスペースの構築を検討するとともに、PATを用いた物性評価法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)
- 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)
- 4) 永井秀昌ら, 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, 令和3年度富山県薬事総合研究開発センター年報, 49, 19-24 (2022)