

2軸スクリー型造粒におけるデザインスペースの構築（第2報）

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 (Second Report)

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。その結果、重要物質特性を用いたデザインスペースを作成し、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。今回作成したデザインスペースを使用することで、重要物質特性をPATツールによりモニタリングすることにより、目標とする品質の錠剤を連続生産できる可能性が示された。

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, a design space was created using the Critical Material Attribute (CMA), and by conducting validation experiments, a design space was constructed in which acetaminophen tablets meeting the target values could be designed. By using the design space created in this study, the possibility of continuous production of tablets with the target quality was demonstrated by monitoring the CMA with the PAT tool.

キーワード：連続生産；2軸スクリー；デザインスペース；重要物質特性

Key words：Continuous manufacturing；Twin-screw；Design Space；Critical Material Attribute

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

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²⁾。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軸スクリュ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^{3,4)}。今回、連続生産の管理戦略の構築に必須となるデザインスペースについて、昨年度作成した工程パラメータに加え、連続造粒中にモニタリング可能な水分量と平均粒子径を用いた作成を試みた。

実験方法

1. 装置

1) 造粒乾燥機

造粒乾燥連続装置（連続生産機）

型式：Gf-105（フロイント産業㈱）

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) レーザー回折式粒子径分布測定装置	b) 加熱乾燥式水分計
	
SALD-2300（(株)島津製作所）	MX-50（(株)エー・アンド・デイ）
c) 錠剤硬度計	b) 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）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-L，日本曹達(株)） 外添加3.5%
（滴下水量）

滴下水量は加水割合20-30%の任意の値とした

3. 実験手順

1) 混合

モデル処方 3 kgを秤量し，混合機（TCV-5，缶体MM型）に仕込み，30分間混合を行い，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 μ mのふるいで篩過し，顆粒剤とした。

粉体供給速度：3 kg/hr (50 g/min)，2軸スク
リュー回転数：100 rpm，

水滴下速度：10-15 mL/min（加水割合20-30%）

サンプリング時間：8分間（約400 g），条件変更
後の切り替え時間：5分間，

風量：1.1 m³/min，給気温度：120℃（排気温度：
60-70℃）

3) 顆粒物性評価

乾燥後の造粒物は収量を測定した後，試験用篩（ ϕ 300 mm，目開き1,000 μ 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う（設定条件：105℃，終点0.05%/min）とともに，レーザー回折式粒子径分布測定装置（SALD-2300，(株)島津製作所）を用いて平均粒子径を測定した。

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 ϕ 10 mm，杵臼3本立，1錠 348.5 mg，
硬度50 N程度，打圧：10 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，JMP[®]17（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秒以下に設定した。また，連続造粒時の水分量と平均粒子径の2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。

Table 1. 連続造粒時における実験計画（中心複合計画）と測定データ

平均粒子径 (μ m)	水分量 (%)	錠剤硬度 (N)	崩壊時間 (sec)
200	1.75	43.55	48.33
150	1.75	34.05	39.50
200	1.00	39.60	54.00
250	1.00	52.40	62.50
200	2.50	72.70	50.50
150	2.50	45.00	45.33
150	1.00	34.30	44.50
250	2.50	72.25	52.33
200	1.75	42.50	45.50
200	1.75	57.40	52.17
200	1.75	41.85	43.17
250	1.75	64.00	50.67

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により作成した（Fig. 1）。その結果，錠剤硬度には平均粒子径と水分量の両因子が影響するのに対し，崩壊時間には平均粒子径のみが影響するこ

とが明らかとなった。また、錠剤硬度および崩壊時間ともに平均粒子径が最も強く影響する因子であること

も明らかとなった。なお、崩壊時間については応答曲面図の大部分の領域で目標値を満たしていた。

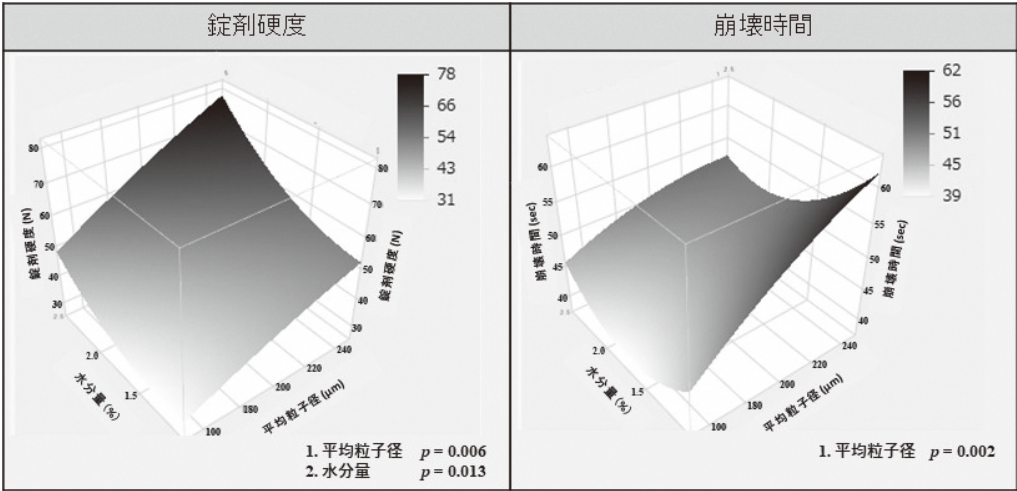


Fig. 1 錠剤硬度と崩壊時間の応答曲面図

3. デザインスペースの作成

錠剤硬度と崩壊時間について、平均粒子径と水分量によ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で示した領域が今回設定した目標値（錠剤硬度40N、崩壊時間60秒以下）を満たすデザインスペースを示している。

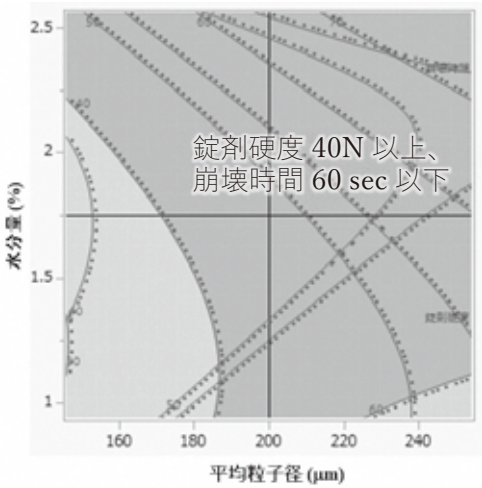


Fig. 2 連続造粒時のデザインスペース

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。a, b, c, dに示す4条件について実験方法に従って、設定した水分量および平均粒子径の顆粒を造粒し、得られた顆粒を用いて打錠した後、錠剤物性を評価した。この結果、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)。

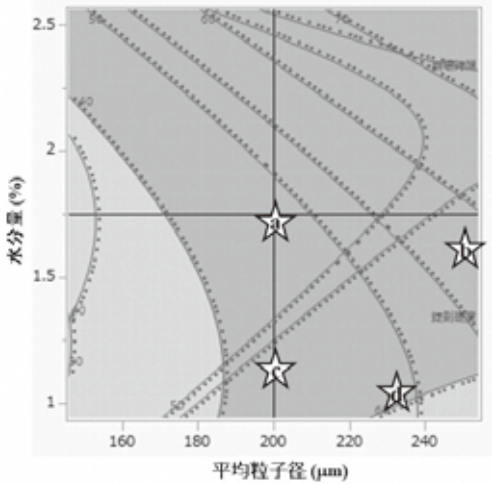


Fig. 3 デザインスペースの検証

Table 2. デザインスペースの検証結果

	錠剤硬度 (N)	崩壊時間 (sec)
目標値	40N以上	60 sec以下
a	48.4	40.7
b	59.1	54.1
c	40.3	34.1
d	49.3	52.8

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³⁻⁵⁾。

今回、連続生産の管理戦略の構築に必須となるデザインスペースについて、昨年度作成した工程パラメータに加え、連続造粒中にモニタリング可能な水分量と平均粒子径を用いたデザインスペースを作成した。これによって実際の製造では、重要物質特性（CMA）をPATツールによりモニタリングし、フィードバック制御等を行うことにより、目標とする品質の錠剤を恒常的に製造可能となる。

実験計画法に基づきデータを取得し解析を行った結果、錠剤硬度および崩壊時間ともに平均粒子径が最も強く影響することが明らかとなり、平均粒子径がCMAであることが明らかとなった。さらにデザインスペースの検証結果から、目標値を満たす錠剤を得るための平均粒子径の範囲は200 μm 以上250 μm 以下と推測された。これにより、実際の製造時にはPAT機器としてインライン粒子径測定装置を用い、CMAである平均粒子径をモニタリングすることにより、目標とする品質の錠剤を連続生産できる可能性が示された。

今後はスケールアップを想定し、造粒処理速度を変えた条件での検討を実施するとともに、引き続きプロセス解析工学（PAT）を用いた精度の良い測定法の確立を目指し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 (2021)
- 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)
- 5) 永井秀昌ら, 2軸スクリー型造粒におけるデザ

インスペースの構築, 令和4年度富山県薬事総合研究開発センター年報, 50, 19-24 (2023)