新規な連続混合混練造粒乾燥システムによる打錠末の製造と成形

Preparation of Granules for Tablet by a Novel Continuous Mixing, Kneading, Granulation and Drying System and Evaluation of Tablet Properties

達 隆伸^{a*}, 田中 基大^a, 浅井 直親^a, 綿野 哲^b

Takanobu Tsuji, Motohiro Tanaka, Naochika Asai, Satoru Watano

Received 11 May 2016; Accepted 28 June 2016

In this study, a novel continuous manufacturing system composed of mixing, kneading, granulation, and drying has been developed and its performance was evaluated experimentally.

First of all, agitation torque during kneading process was continuously measured using different kinds of powder samples and binder liquid addition ratios, and state of liquid/powder mixture was analyzed. Residence time and hold-up of wet kneaded mass were also measured during the kneading process. Based on the results obtained, the optimum operating regions of screw agitation speed and powder feed rate were determined. Orally rapidly disintegrating tablets were then prepared by the granules made by the continuous system and properties of tablets were evaluated. It was found that the optimum binder addition rate could produce orally rapidly disintegrating tablets with favorable properties.

Keywords: Continuous manufacturing system, Agitation torque, Residence time, Rapidly disintegrating tablet

1. 緒 言

近年、医薬品固形製剤の製造プロセスにおいて連続プロセスの検討が盛んに行われている。連続プロセスでは各工程のプロセスデータの記録およびプロセス解析工学 (PAT) を用いることによって、安定した品質を有する製品の製造が求められている¹⁾。そのためには、製剤開発時に QbD (Quality by Design) により工程が設計され、さらに厚生労働省や FDA などの規制当局の製造承認を受けることが必要である²⁾。QbD では品質は製品になってから検証するのではなく、製品設計によって製品に組

み込まれているべきだと一般的にいわれており³⁾、この製品設計を行うには製造プロセス各工程をより深く理解し、実験計画法を用いてパラメータの運転範囲を特定し、デザインスペースを構築することが求められる。

本研究では、新規に開発した連続混合混練造粒乾燥システムにおいて QbD の考えに基づき、重要工程パラメータ (CPP) と考える結合液添加割合と混練回転速度および粉体供給速度を変更し、重要物質特性 (CMA) として挙げられる粒子径などの顆粒特性と錠剤硬度などの錠剤特性への影響を調べることを目的とした。まずはじめに、結合液添加率を変化させて、混練時の撹拌トルクを計測し、固液充填状態の解析を行った。次に、優れた錠剤特性を持つ崩壊錠が成形可能な結合液添加率の範囲を決定した。さらに、混練部における湿潤粉体の滞留時間及びホールドアップ量を測定し、装置内部の粉体の充填状態を調べ、混練回転速度と粉体供給速度の運転可能範囲を明らかにした。

2. 実験装置および方法

2. 1 固液充填状態の評価および処方

固液充填状態の評価には湿潤粉体の撹拌時に発生する

a 株式会社ダルトン パウダー・システム機器事業部
(〒579-8014 大阪府東大阪市石切町 7-1-45)

Powder & System Equipment Division, Dalton Co., Ltd.
(1-45 7-chome, Nakaishikiri-cho, Higashiosaka, Osaka 579-8014, Japan)

b 大阪府立大学大学院 工学研究科 物質・化学系専攻 化学工学分野

(〒599-8531 大阪府堺市中央区学園町 1-1)
Department of Chemical Engineering, Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University
(1 1-chome, Gakuen-cho, Naka-ku, Sakai, Osaka 599-8531, Japan)

* 責任著者連絡先 ta-tsuji@dalton.co.jp

Fig. 1 Schematic diagram of Mixer Torque Rheometer

トルクを用いた⁴⁾。Fig. 1 に使用した装置 Mixer Torque Rheometer (以後 MTR と略称 Caleva 製 UK) の模式図を示す。本測定機は攪拌容器内 (有効容量約 150 mL) に水平に逆回転する 2 種類の Mixing blade を備えている。攪拌トルクは Mixing blade のシャフトに取り付けられた歪計・変換機を介してリアルタイムでパーソナルコンピュータにて収集する。

実験では MTR の攪拌容器に粉体試料を投入する際に、充填体積を一定にするため供給する質量を 10~30 g で変化させた。その後精製水を添加し、Mixing blade 回転速度 50 rpm で 30 秒間攪拌混合を行った。その後 20 秒間攪拌し、その 20 秒間の Mixing blade のシャフトに作用するトルクの平均値を攪拌トルクとした。精製水の追加とトルク測定を繰り返し、結合液添加率と攪拌トルクの関係求めた。

粉体試料には崩壊錠の作製を目的としてアセトアミノフェン (岩城製薬) 10%, D-マンニット (マンニット P: 三菱フードテック) 75%, 結晶セルロース (KG-802: 旭化成ケミカルズ) 10%, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC: 信越化学工業) 5% を混合した粉にバインダーとしてヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L: 日本曹達) を乾燥混合粉体に対して 1% 添加した。なお、目標とする錠剤特性は、硬度 50 N 以上、崩壊時間 20 s 以下とした。

2. 2 造粒装置

乾粉混合-加水混練-造粒-乾燥を複合化した連続混練造粒乾燥システムを用いて、崩壊錠処方の造粒を行った。Fig. 2 に連続混練造粒装置 (DOME-EX COMBI, ダルトン, 以降 DOME-EX と略称) の外観写真を示し、Fig. 3 に混練部および造粒部の模式図を示す。最上部に高速回転する大型チョッパー (先端半径 39 mm, Max7200 rpm) を備えた水平型攪拌混合機 (スパルタンミキサ: 容器容量 1.6 L) を配置する。混合粉は下側の容器に排出され、混合粉が偏析しないよう少量の粉体を一時的に貯槽し (全容量 2.8 L), スクリューフィーダにより混練部に混合粉を定量供給する。混練部では水

Fig. 2 External view of continuous granulation system (DOME-EX)

Fig. 3 Experimental set-up of continuous kneading and granulation section

平 2 列に配置されたスクリュ (外径 23 mm, 全長 300 mm) が同一方向に回転し、一定量で供給される粉体と結合液を混練して前方へ搬送する。混練の度合いは混練羽根の組数と回転速度により調整することができる。造粒部に送られた湿潤粉体は重力によって内径 56 mm の垂直円筒内下側に移動し、最下端に設置された半球状のスクリーン (穴径 3 mm) と垂直に配置された造粒羽根 (最高回転数 800 rpm) によって造粒 (整粒) され排出される。

Fig. 4 に連続乾燥装置 (DG-Dryer, ダルトン, 以後 DG-Dryer と略称) の模式図を示す。DG-Dryer は DOME-EX からの湿潤造粒物を熱風で空気輸送する間に乾燥する連続気流式乾燥機である。1 次乾燥部では過熱圧縮空気により造粒物の表面を瞬時的に乾燥し、造粒物同士の凝集を防ぐ。2 次乾燥部では大量の熱風を追加し、螺旋構造の経路を輸送して乾燥する。乾燥した造粒物は螺旋構造の内部に配置したサイクロンにて捕集され、製品として取り出される。

Fig. 4 Schematic diagram of air flow type dryer (DG-Dryer)

DOME-EX と DG-Dryer を組み合わせたシステムにより乾粉混合－加水混練－造粒－乾燥を連続的に処理できる。

DOME-EX の運転条件は乾粉混合のチョップ回転速度 6500 rpm, ミキシング回転速度 42 rpm, 混合時間 3 min, 定量供給機の粉体供給速度 3.0 kg/h, 混練回転速度 120 rpm, 造粒回転速度 400 rpm を基本条件とし, 変更のある場合は記述する。また乾燥機 DG-Dryer の運転条件は 1 次乾燥では風量 0.25 m³/min, 熱風温度 373 K, 二次乾燥では風量 2.0 m³/min, 熱風温度 353 K とした。造粒品を運転開始後 5～25 分の間でサンプリングし, 物性の評価を行った。

2. 3 混練部の滞留時間とホールドアップ量の測定

混練部における粉体の滞留時間及びホールドアップ量を測定した。トレーサとして食用青色 1 号色素 (三栄源 F.F.I.) を用いた。

滞留時間の測定手順を以下に示す。粉体供給口から粉体試料を供給し, 液供給口から精製水を供給しながら青色色素粉末 5.0 mg を粉体供給口から瞬時に投入し, この時刻を経過時間 $t=0$ とした。その後 5 秒間隔にて混練排出部から排出される湿潤粉体をサンプリングした。なお, 混練部の排出を定常にするため, 混練を始めて 5 分経過した後に青色色素粉末を投入した。粉体供給速度は 3 kg/h, 結合液添加率は粉体試料に対して 20% (D.B.) とした。次にサンプリングにより得られた粉体は 353 K の恒温槽にて十分に乾燥し, 乳鉢にて粉碎し均一に混合した。粉碎した粉末 0.50 g を 50 g の水に溶解させ, 濾紙で不純物を取り除き水溶液を調製した。得られた水溶液中の青色一号の吸光度を紫外可視分光光度計 (島津製作所製: UV-1800, 検出波長: 630 nm) にて濃度を測定

した。

ホールドアップ量の測定は混練開始から 5 分経過後, 粉体試料と精製水の供給および混練装置の運転を同時に停止させ, 混練部内に充填されている粉体と液体を合わせた質量を測定した。

2. 4 錠剤作製および錠剤評価

得られた造粒物にステアリン酸マグネシウムを添加し, ビニール袋にて 1 分間予備混合し, ロータリ打錠機 (HT-P18: 畑鐵工所) にて 180 mg, $\phi 8$ (R12) の錠剤を打錠圧 10 kN にて作製した。得られた錠剤は日本薬局方に基づき, 錠剤硬度, 摩損度および崩壊時間を評価した。

3. 実験結果と考察

3. 1 固液充填状態

種々の粉体材料を用いて固液充填状態を表す結合液添加率と攪拌トルクの関係性を調べた結果を Fig. 5 に示す。図中に記載した質量は MTR の攪拌容器に投入した粉体試料それぞれの質量である。いずれの粉体試料においても結合液添加率の増加とともに攪拌トルクは増加し, それぞれピークを示した。このピークは塑性限界を表すことが多い。ここで塑性限界とは粉体・液体・空気の充填様式によって定義されるファニキュラー域とキャピラリー域の境界を表す。さらに結合液添加率が増加しスラリー域になるとトルクは低下する。なお, 押出し造粒や転動造粒ではキャピラリー域までの結合液添加率を用いることが多い⁵⁾。ここでこのピークを示す結合液添加率を PL (Plasticity limit) 値と呼び, 次式で表される。

Fig. 5 Relationship between ratio of binder liquid and torque

A: Acetaminophen : 30g
B: D-mannitol : 30g
C: Crystalline cellulose (KG-802) : 20g
D: Crystalline cellulose (L-HPC) : 10g
E: Hydroxypropyl cellulose (HPC-L) : 10g
Mixed Powder : 30g

Fig. 6 Particle size distribution at different I_g

$$\text{PL 値 [mass\%]} = \frac{\text{液体質量}}{\text{粉体} + \text{液体質量}} \quad (1)$$

図より、CとDの結晶セルロースのPL値が大きく、結晶セルロースの保水率は高いことがわかる。また、Cの結晶セルロースのトルク値は高く、凝集力が高いことが推察される。崩壊錠処方混合粉においては結合液添加率26 mass%から急激にトルクが増加しPL値が32 mass%でトルクも大きな値になっていることがわかる。

3. 1. 1 造粒評価 (I_g)

$$I_g = \frac{\text{任意の結合液添加率}}{\text{PL 値}} \quad (2)$$

凝集指数 I_g は上の式で表され、造粒現象を生じる条件は $I_g < 1$ となる。また、一般に造粒を目的とした場合における I_g の値は0.5~0.85の範囲であることが知られている⁶⁾。

$I_g = 0.5, 0.6, 0.7, 0.8$ の4条件で造粒を行い、造粒物の顆粒特性（粒子径分布、かさ密度）と錠剤特性（錠剤硬度、崩壊時間、摩損度）を評価した。

ここで凝集指数 $I_g = 0.5, 0.6, 0.7, 0.8$ は結合液添加率16.0, 19.2, 22.4, 25.6 mass%にそれぞれ相当する。

Fig. 6 に凝集指数 I_g を変化させた際の粒子径分布の変化を示す。図より I_g が増加するにつれ350 μmより小さい粒子の割合が減少していることがわかる。錠剤を目的とした造粒としては粗粒子の割合が少ないことが望まれることから、 $I_g \leq 0.7$ での造粒が適していることがわかる。Fig. 5より $I_g = 0.8$ はトルクが急激に上昇する結合液添加率で、固液充填状態はキャピラリー域であると思われる。これより、DOME-EXによる造粒はフェニキュラー域が適していると思われる。

Fig. 7 にゆるみかさ密度 V_0 および圧縮度と I_g の関係を示す。ここで圧縮度は V_0 とかためかさ密度 V_f より以下の式で求められる流動性を示す指標であり、小さな

Fig. 7 Effect of I_g on bulk density and degree of compaction

Table 1 Properties of tablet at different I_g

I_g [-]	Tablet Hardness [N]	Friability [%]	Disintegration time [s]
0.5	50.5	0.31	16.5
0.6	58.5	0.23	17
0.7	68.7	0.30	21
0.8	54.4	0.39	20.5

値ほど流動性が良いことを表す。

$$\text{圧縮度} = (V_0 - V_f) / V_0 \quad (3)$$

図より I_g の値に寄らず V_0 は500 kg/m³以下である。圧縮度は $I_g = 0.7$ において最小であり、流動性の良い粉体であることがわかる。

3. 1. 2 打錠評価 (I_g)

Table 1 に I_g を変化させて得られた造粒物を用いて調製した錠剤の特性を示す。錠剤硬度は I_g の増加とともに増加して0.7で最大値を示し、その以上では減少に転じた。この傾向は造粒物の圧縮度とも相関があった (Fig. 7 参照)。すなわち、流動性の良い造粒物ほど高い錠剤硬度となる傾向を示した。また、崩壊時間も I_g の増加とともに増加し0.7で最大値を示した。なお、摩損度と I_g との間には明確な相関は見られなかった。以上より所期の目標（硬度50N、崩壊時間20 s以下）を考慮すると、本実験範囲内では $0.5 \leq I_g \leq 0.6$ の条件が適当とみなせた。

3. 2 混練部内での滞留時間分布とホールドアップ量

トレーサのパルス入力に対する混練部出口での応答曲線「トレーサ排出割合 $E(t)$ と時間 t と関係」の測定結果を Fig. 8 および Fig. 9 に示した。ここで、 $E(t)$ はトレーサ濃度を $C_L(t)$ とすると次式で表される。

$$E(t) = \frac{C_L(t)}{\int_0^\infty C_L(t) dt} \quad (4)$$

Fig. 8 は混練回転速度を変化させた場合である。図よ

Fig. 8 Temporary changes of $E(t)$ at different rotational speeds

Fig. 9 Temporary changes of $E(t)$ at different feeding rates

り混練回転速度が速いほどトレーサの排出が始まるまでの時間が短く、短時間に多くのトレーサが排出されることがわかる。

Fig. 9 は粉体供給速度を変化させた場合である。図より、粉体供給速度が速いほどトレーサの排出が開始されるまでの時間が短く短時間に多くのトレーサが排出されることがわかる。また、1.5 kg/h では 120 s 経過後も $E(t)$ が 0 に収束していない。このことから粉体供給速度を遅くすると混練部内部の充填率が低くなり、後から投入された粉体が付着した粉体を除去せず、付着の無い空間を通過して排出される現象が起きていると思われる。連続造粒で重要となる理想的なピストンフロー（押し出し流れ）ができていないことになる。つまり、混練回転速度については 100 rpm 以上で、粉体供給速度については 3 kg/h 以上で理想的なピストンフロー（押し出し流れ）ができることがわかった。また、Fig. 8 および Fig. 9 の比較より、混練回転速度を速くすることは粉体供給速度を速くすることと同様の傾向を示すことがわかる。

平均滞留時間 $\bar{t}$ は次式を用いて算出した。

$$\bar{t} = \int_0^{\infty} (t \cdot E(t)) dt \quad (5)$$

混練回転速度と平均滞留時間およびホールドアップ量の関係を Fig. 10 に、粉体供給速度と平均滞留時間およびホールドアップ量の関係を Fig. 11 にそれぞれ示す。

Fig. 10 Effect of rotational speed of kneading blade on average residence time and mass of holding

Fig. 11 Effect of feeding rate on average residence time and mass of holding

Fig. 10 より、混練回転速度の増加とともに平均滞留時間は短くなり、ホールドアップ量は少なくなることがわかる。スクリュによる推進力の効果が大きく、混練部内部の粉体の充填が「疎」になることが推察される。Fig. 11 より、粉体供給速度が速いほど平均滞留時間は短くなり、ホールドアップ量が大きくなった。混練部の内部の粉体の充填が「密」になり粉体が後から投入された粉体に押されて排出されることで平均滞留時間が短くなると考える。

以上の結果、混練回転速度を速くすることと粉体供給速度を速くすることは平均滞留時間を短くすることは共通するが、混練部内部の粉体の充填の疎密の状態に違いがでることがわかった。

3. 2. 1 造粒評価（混練回転速度、粉体供給速度）

Fig. 12, Fig. 13 に混練回転速度、Fig. 14, Fig. 15 に粉体供給速度を変化させて造粒し、得られた造粒物の粒子径分布とかさ密度と圧縮度をそれぞれ示す。

まず粒子径分布を見ると Fig. 12 より、混練回転速度が速いほど微粉の割合が少なくなり、平均粒子径が大きくなるが 350 μm 以上の粗粒子の割合は微増であることがわかる。

Fig. 14 において粉体供給速度 3.0 kg/h と 4.5 kg/h の 2 つの結果を比較すると、粉体供給速度が速いほど粒子径は大きくなり微粉の割合が少なくなるが、一方で 350

Fig. 12 Particle size distribution at different rotational speeds of kneading blade

Fig. 14 Particle size distribution at different feeding rates

Fig. 13 Effect of rotational speed of kneading blade on bulk density and degree of compaction

Fig. 15 Effect of feeding rate on bulk density and degree of compaction

μm 以上の粗粒子の割合は微増となった。

次にかき密度と圧縮度を見ると Fig. 13 より、混練回転速度が速いほど圧縮度は小さくなるのがわかる。

また、Fig. 15 より回転速度が増加すると圧縮度は小さくなるのがわかる。

我々の知見として、顆粒特性を向上するには結合液の分散の改善を考え、混練時間の延長または粉体供給速度の低下により単位質量あたりの混練に掛かるエネルギーを増やすようにする。しかし、この結果は我々の知見とは逆であることから、混練に掛かるエネルギーは単なる結合液の分散だけでなく原料粉体に別影響を与え、顆粒特性を必ずしも良くできないようである。

以上より、本検討に用いた処方においては混練回転速度が速く、粉体供給速度が速い方が得られる造粒物の圧縮度が小さく、流動性は良くなることがわかった。

3. 2. 2 錠剤評価（混練回転速度、粉体供給速度）

混練回転速度と粉体供給速度を変化させて得られた造粒物を用いて調製した錠剤の特性を Table 2 と Table 3 にそれぞれ示す。

すべての条件で目標とする錠剤を得ることができることがわかった。混練回転速度を速くする、もしくは粉体供給速度を速くすると錠剤硬度は大きくなる。また、圧

Table 2 Properties of tablet at different rotational speeds of kneading blade

Rotational speed of kneading blade [rpm]	Tablet Hardness [N]	Friability [%]	Disintegration time [s]
100	57.3	0.21	16.5
120	58.5	0.23	17
140	66.6	0.21	17

Table 3 Properties of tablet at different feeding rates

Feeding rate [kg/h]	Tablet Hardness [N]	Friability [%]	Disintegration time [s]
1.5	58.3	0.18	15
3.0	58.5	0.23	17
4.5	64.3	0.26	18

縮度が小さい、つまり流動性の良い造粒物を用いて調製すると錠剤硬度が大きくなるのがわかる。

4. 結 言

新規に開発した連続混合混練造粒乾燥システムを用いて、凝集指数 I_g を算出し結合液添加率を変化させたところ、 $0.5 \leq I_g \leq 0.6$ において良好な顆粒特性と錠剤特性

が得られた。連続混練造粒乾燥システムにおいても他の造粒方式と同様に I_g 値で造粒における結合液添加率条件を設計することにより、目的とした顆粒および錠剤が得られることが示唆された。

混練部における滞留時間及びホールドアップ量を測定することにより、理想的なピストンフローが可能な運転条件を明らかにし、得られる顆粒および錠剤の特性に与える影響がわかった。本検討に用いた処方においては、

混練部の混練回転速度を速くする、もしくは粉体供給速度を速くすることで滞留時間が短くなり、良好な硬度と速やかに崩壊する錠剤が得られることがわかった。

今回検討したパラメータの変更はCMAとして挙げられる粒子径と錠剤硬度に影響を与えた。この結果はCPPの特定、また実験計画法を用いたデザインスペースの構築に有益であることが示唆された。

References

- 1) Singh, R., A. Sahay, F. Muzzio, M. Ierapetritou, R. Ramachandran: "A Systematic Framework for Onsite Design and Implementation of a Control System in a Continuous Tablet Manufacturing Process", *Computers and Chemical Engineering*, **66**, 186-200 (2014)
- 2) Murakami, K.: "Youten wo wakariyasuku manabu PIC/S GMP Annex15", Science and Technology Co., Ltd.
- 3) Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan: "ICH Pharmaceutical Development Q8(R2) [PFSB/ELD Notification No. 0628-1]" (2010)
- 4) Terashita, K., K. Miyanami, T. Konishi and J. Yoshida: "Effect of Tensile Strength on Torque for Wet-powder Mixing", *J. Soc. Mat. Sci., Japan*, **30**, 873-877 (1981)
- 5) Association of Powder Process Industry and Engineering: "Zouryu Hand Book", pp. 15-16, Ohm Sha, (1991)
- 6) Association of Powder Process Industry and Engineering: "Zouryu Hand Book", p. 92, Ohm Sha (1991)