湿潤造粒物の圧縮試験による医薬品製剤の製品特性の予測

松井 康博^{1*}, 安藤 裕太¹, 村上 貴之¹, 綿野 哲²

Prediction of Pharmaceutical Product Properties by Compression Test of Wet Granulated Masses

Yasuhiro Matsui^{1*}, Yuta Ando¹, Takayuki Murakami¹ and Satoru Watano²

Received 21 November 2018; Accepted 13 February 2019

The objective of this study was to predict properties of pharmaceutical products prepared by a continuous twin-screw granulator (TSG) using compression test of wet granulated masses. The compressibility of granules prepared by the TSG were also investigated. The pressure transmission, G , which was obtained by the compression test of wet granulated masses, showed good correlation with granules and tablets properties. The relationships between G and the granule properties can be explained by densification of solid-liquid mixture followed by coalescence and layering of ungranulated powder and small granules. Based on the analysis of force-displacement profile, the tablet strength was found to be correlated with plastic energy and elastic recovery which was calculated using elastic energy and compression energy. The investigation of the compressibility of granules with or without binder in the formulation revealed that the improvement of binder dispersion, which was associated with increasing G , appeared to affect the tablet properties.

Keywords: Continuous twin-screw granulator, Pressure transmission, Prediction, Pharmaceutical products, Force-displacement profile.

1. 緒 言

現在、医薬品産業ではバッチ式生産が主流であるが、高品質な医薬品の供給、製造量のフレキシビリティおよび製造コストの削減などを目的として連続生産の導入が進んでいる。米国医薬品食品局（FDA）は、リスクおよび科学に基づく連続生産による医薬品開発を支援している[1]。医薬品の製造において造粒は粉体を顆粒にすることによる取扱性の向上、製剤の均一性および有効成分の溶出性の改善など製品品質の向上のために重要な製造工程の一つである。近年、造粒顆粒の連続生産のために、柔軟にバッチサイズが変更できる二軸スクリュース連続造粒機がよく使用されている。ここで、二軸スクリュース連続造粒機は二軸混練機を長時間運転および製錠用顆粒の製造に適した仕様に改良した造粒機である[2]。

医薬品製剤の研究開発において Quality by Design (QbD) アプローチが普及し、製造パラメータが製品品質に与える影響を実験計画法などを利用して体系的に理解することが求められている[3]。これまでに Vercruysse らや Liu らにより、実験計画法を利用して二軸スクリュース連続造粒機により得られた顆粒特性および錠剤特性と製造パラメータとの関係が調べられている[4,5]。一方で、QbD アプローチにおける製品品質保証の手法として、中間製品の製品特性（Material attribute, MA）により最終製品の品質を保証するための管理戦略が提案されている[6]。連続生産においては、製品品質を管理された状態（State of Control）に維持するための管理戦略として、従来の製造パラメータによる管理よりも MA による管理手法がバッチ生産よりもより適していると考えられる。

湿式造粒工程において、MA により最終製品の品質を予測する手法の一つとして、造粒直後の湿潤粉体の特性を調べることにより医薬品製剤の品質特性を予測する手法が提案されている。大西らは複数の混練機により得られた湿潤粉体の圧縮特性を調べることにより、押し出し造粒により得られる顆粒の特性を混練直後に予測する手法を示している[7]。大塚らは高速攪拌造粒機を用いて種々の製造条件で製した湿潤造粒物のミキサートルクレオメーターによるトルク値と、錠剤からの薬物溶出率に良好な相関性があることを報告している[8]。さらに、

1 大日本住友製薬株式会社 技術研究本部 製剤研究所
(〒564-0053 大阪府吹田市江の木町 33-94)
Formulation Research & Development Laboratories, Technology
Research & Development, Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.
(33-94 Enoki-cho, Suita, Osaka 564-0053, Japan)

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

* Corresponding Author yasuihiro-matsui@ds-pharma.co.jp

Freeman らは二軸スクリー連続造粒機で製した湿潤造粒物の流動抵抗値と乾燥顆粒および錠剤の特性に相関があることを示唆している[9]。このように湿潤造粒物の特性値は最終製品の品質をよく反映していると考えられる。しかしながら、これらの研究において、湿潤造粒物の特性値と製錠時の造粒物の圧縮成形性との関係は十分に調べられていない。湿潤造粒物の特性と製錠時の造粒物の圧縮成形性の関係を詳細に調べることは、QbD アプローチにおける造粒工程と打錠工程の関連について深い理解につながる。

本研究は、二軸スクリー連続造粒機で製した医薬品製剤の、湿潤造粒物の圧縮特性による製品品質予測を目的として実施された。まず、湿潤造粒物の圧縮特性と製造条件の関係を調べ、次に、得られた造粒物ならびに錠剤特性との関係を調べた。さらに、造粒物の圧縮成形性を詳細に解析することにより、湿潤造粒物の圧縮特性と錠剤特性との関係を明らかにした。

2. 実 験

2.1 試料

造粒物の成分として、難溶性薬物のイブプロフェン (Ibuprofen 25, BASF SE)、賦形剤として、乳糖水和物 (Pharmatose® 200M, DFE Pharma)、賦形剤／崩壊剤として微結晶セルロース (セオラス® PH-101, 旭化成株式会社)、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L FP, 日本曹達株式会社) を用いた。造粒物の圧縮成形性の評価には、上記の成分から結合剤を除いた処方も用いた。Table 1 に本研究で使用した粉体材料の組成と粒子径をレーザー回折式乾式粒度分布測定装置 (HELOS & RODOS, Sympatec GmbH) により測定した結果を示す。

本研究で使用した原料混合粉末の可塑限界液量 (Plasticity limit, PL 値) を測定した。測定にはミキサートルクレオメーター (MTR-3, Caleva Process Solutions Ltd.) を用いた。MTR-3 は攪拌容器内に互いに逆方向に回転する 4 枚羽根のメインブレードと 2 枚羽根の補助ブレードを備えている。攪拌容器内に原料混合粉末を 24.75 g 入れ、水を 1 mL 滴下しメインブレードを 50 rpm で 30 秒間攪拌混合を行った。その後 20 秒間攪拌し、その間の攪拌羽根のトルクをひずみ計により直接測定した。水の滴下とトルクの測定を繰り返し行い、乾燥粉末に対して滴下した水の添加量とそのときの 20 秒間の攪拌羽根の平均トルク値をプロットして関係を求めた。トルク値が最大になったときの水の添加量を PL 値とした[10]。

Table 1 Formulation of granules

Raw materials	Function	Contents [mass%]		Particle size distribution [μm]		
		With binder	Without binder	D_{10}	D_{50}	D_{90}
Ibuprofen	Active ingredient	20.2	20.2	8.9	26.3	58.8
Lactose monohydrate	Filler	56.6	59.6	5.7	42.4	121.1
Microcrystalline cellulose	Filler/Disintegrant	20.2	20.2	22.1	63.2	128.5
Hydroxypropyl cellulose	Binder	3.0	—	20.8	67.7	125.3

製錠時に造粒物 99 mass% に対して滑沢剤のステアリン酸マグネシウム (植物性, 太平化学株式会社) を 1 mass% の割合で配合した。

2.2 造粒方法

本研究では二軸スクリー連続造粒乾燥機に ConsiGma®-1 (GEA Pharma Systems n.v., Collette®) を使用した。Fig. 1 に二軸スクリー連続造粒機の概略図、Table 2 に実験条件を示す。造粒実験は前報と同様の方法で行った[11]。圧縮成形性の評価のために製した結合剤を除いた造粒物の造粒実験条件は、粉供給速度 25 kg/h, スクリュー回転数 900 rpm, L/S 15~30% である。

2.3 湿潤造粒物の圧縮試験

種々の製造条件により得られた湿潤造粒物について、粉体圧縮試験機 (PCM-200, ダルトン株式会社) を用いて圧縮特性の評価を行った。造粒直後の湿潤造粒物 2 g を直径 11.3 mm の臼に充填し、10 mm/min の一定速度で圧縮した。圧縮試験中、上杵と下杵の荷重を 0.1 s ごとに記録した。上杵の荷重が 1950 N に達したとき、試験を終

Fig. 1 Photograph of screw with schematic chart of loss-in-weight feeder and peristaltic pump

Table 2 Granulation conditions

Process parameters	Setting values	
Screw speed [rpm]	500, 900	
Number of kneading elements [-]	12 (6+6)	
Angle of kneading elements [$^{\circ}$]	60	
Barrel temperature [$^{\circ}\text{C}$]	20	
Powder feed rate [kg/h]	10	25
Water adding rate [g/min]	25 (L/S 15%)	62 (L/S 15%)
	33 (L/S 20%)	83 (L/S 20%)
	42 (L/S 25%)	105 (L/S 25%)
	50 (L/S 30%)	125 (L/S 30%)

了した。以下の Eq. (1) から、圧力伝達率 G [%] を算出した[12]。

$$G = P_L/P_U \times 100 \quad (1)$$

ここで、 P_L は下杵の荷重[N]、 P_U は上杵の荷重[N]である。測定は 5 回行い、平均値により解析を実施した。

2.4 造粒物の物性評価

得られた湿潤造粒物は、流動層乾燥機により水分量が 1.2% 以下になるまで乾燥を行い評価に用いた。以下に造粒物の評価方法を示す。

平均粒子径 D_{50} ：造粒物約 100 g を秤量し、目開き 1400, 710, 500, 250, 150, 106 および 75 μm の篩を用いて篩過し、各篩に残った造粒物の mass% を求め、質量基準により平均粒子径 D_{50} を算出した。測定は 1 回行った。

造粒物強度 (摩損度)：1400 μm の篩を通過し、710 μm の篩上に残った造粒物 10 g と、約 5.4 g のステンレス製の球体 ($\phi 11$ mm) 15 個を内側が 5×35 cm の円筒に入れ、25 rpm で 8 分間 (200 回転) 回転させた後、180 μm の篩を通過した造粒物の割合を造粒物強度とした。測定は 1 回行った。

造粒物強度 (破壊試験)：1400 μm の篩を通過し、710 μm の篩上に残った造粒物を無作為に選び、全自動粉粒体硬度測定器 (BHT-1000, 株式会社セイシン企業) により個々の破壊強度[N]を測定した。造粒物 20 個の破壊強度の平均値を造粒物強度とした。

造粒物の内部構造：1400 μm の篩を通過し、710 μm の篩上に残った造粒物を、X 線マイクロ CT スキャン (SKYSCAN-1172, Bruker microCT n.v.) を用いてその内部構造を観察した。解像度は 6 μm とした。

2.5 錠剤の調製および物性評価

得られた造粒物から前報と同様に打錠末を製し、製錠した[11]。打錠条件は、錠剤質量 180 mg、直径 8 mm の円形杵 (曲率半径 12 R)、回転盤回転数 30 rpm、荷重は 4 kN である。以下に錠剤の評価方法を示す。

錠剤強度：錠剤 20 錠につき、全自動錠剤コンビネーションテスター (MultiCheck 5.1, ERWEKA GmbH) で錠剤強度を測定した。20 錠の錠剤の破壊強度[N]の平均値を錠剤の錠剤強度とし、解析に用いた。

崩壊時間：錠剤 6 錠につき、試験液に第 17 改正日本薬局方 溶出試験第 2 液を用いて、第 17 改正日本薬局方 崩壊試験法により錠剤の崩壊時間を測定した。6 錠の崩壊時間の平均値を錠剤の崩壊時間とした。

薬物溶出率：錠剤 3 錠につき、試験液に第 17 改正日本薬局方 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液、pH 5.5 を用い、第 17 改正日本薬局方 溶出試験法第 2 法 (パドル法) により 50 rpm で溶出試験を行った。規定された時間に試験液を注射筒でサンプリングし、PVDF フィルター (0.45 μm) でろ過した。ろ液の薬物を「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験 (案) 等について (平成 18 年 8 月 31 日 薬食審査発第 0831003 号)」のイブプロフェン錠の溶出試験法に記載された高速液体クロマトグ

ラフ条件で定量し、溶出率を求めた。3 錠の薬物溶出率の平均値を錠剤の薬物溶出率とし、解析に用いた。なお、分析用カラムは C18 カラム (YMC-Pack Pro C18 RS, ID 4.6 mm×150 mm length, 5 μm particle size, YMC Co., Ltd.) を用いた。

2.6 造粒物の圧縮成形性評価

造粒物の圧縮特性の評価には、造粒物の粒度の影響を避けるために篩分けした造粒物を用いた。篩分けした造粒物を 125±0.5 mg 秤量し、5 wt% ステアリン酸マグネシウムのエタノール懸濁液を塗布して乾燥した直径 6 mm の臼に充填し、圧縮特性評価装置 (GTP-2, Gamlen Tableting Limited.) を用いて平面杵により 50 mm/min の一定速度で圧縮および抜圧した。このとき、上杵の変位と上杵の荷重を記録した。上杵荷重は 25, 50, 100, 200, 300, 400 および 500 kgf (上杵圧力として各 9, 17, 35, 69, 104, 139 および 173 MPa) とした。各荷重で圧縮試験を 3 回行った。得られた圧縮成形物の空隙率 ε [-] を以下の Eq. (2) により求めた。

$$\varepsilon = 1 - \rho_a/\rho_t \quad (2)$$

ここで、 ρ_a は圧縮成形物の見かけ密度[kg/m³]、 ρ_t は原料粉末の真密度[kg/m³]である。 ρ_a は圧縮成形物の質量 (125 mg) をノギス (Mitsutoyo Co., Ltd.) により測定した直径および厚みから求めた体積で除して求めた。真密度 ρ_t は気相置換法 (VM-100, セイシン企業株式会社) により測定した (測定結果：1.448 kg/m³)。

得られた ε と圧縮時の上杵圧力 P [MPa] から Heckel 式 [Eq. (3)] により圧縮成形過程の解析を行った[13,14]。

$$\ln(1/\varepsilon) = KP + A \quad (3)$$

ここで、 K [1/MPa] は Heckel プロットの直線部分の傾きで、逆数は降伏圧 P_y [MPa] を示す。 A [-] は直線部分を外挿したとき $P=0$ における切片である。本研究では種々の製造条件で製造した造粒物の圧縮成形性を比較するためにも K および P_y を用いた。

圧縮成形過程の解析は Heckel 式に加えて上杵の変位と荷重から作成した荷重-変位曲線 (Force-displacement profile) も用いた。荷重-変位曲線の測定は同じ装置で実施した。

Fig. 2 に荷重-変位曲線の測定結果の一例を示す。圧縮時の荷重-変位曲線下の面積 (ABDA で囲まれた領域の面積) から圧縮エネルギー (Compression energy) [kJ/kg] を、抜圧時の荷重-変位曲線下の面積 (BCDB で囲まれた領域の面積) から弾性エネルギー (Elastic energy) [kJ/kg] を算出した[14]。長村らは荷重-変位曲線から得られた圧縮エネルギーおよび弾性エネルギーから算出した弾性回復率と錠剤強度を錠剤の製造性 (Manufacturability) の指標としている[15]。さらに、仲村らは圧縮エネルギーと弾性エネルギーを用いて錠剤のキャッピング性を予測できることを示している[16]。これらの先行研究から、荷重-変位曲線を用いた解析により圧縮成形物の強度に関する知見が得られると考えた。

Fig. 2 Typical force-displacement profile in compression and decompression stages

本研究では、圧縮エネルギーと弾性エネルギーを用いた圧縮成形性の指標として、Eq. (4) に示す弾性回復率 (Elastic recovery) [%]および Eq. (5) に示す塑性変形エネルギー (Plastic energy) [kJ/kg]により圧縮成形物の強度を解析した[14–16]。

$$\text{Elastic recovery} = \text{Elastic energy} / \text{Compression energy} \times 100 \quad (4)$$

$$\text{Plastic energy} = \text{Compression energy} - \text{Elastic energy} \quad (5)$$

本研究では圧縮成形物の強度を比較するために、成形物の寸法によらない引張破断強度 T [MPa]を用いた。 T は以下の Eq. (6) により求め、弾性回復率および塑性変形エネルギーとの関係を調べた。

$$T = 2F / \pi DH \quad (6)$$

ここで、 F は圧縮成形物の強度[N], D は直径[mm], H は厚み[mm]である。強度 F は硬度測定計 (Dr. Schleunger Tablet Tester Model 6D) により測定した値を用いた。

2.7 統計解析

2 群間の平均値の差の検定は、Microsoft® Excel の分析ツール「t 検定：分散が等しくないと仮定した 2 標本による検定」により行った。有意水準は 0.05 とした。

3. 結果および考察

3.1 原料粉末の PL 値

Fig. 3 に水の添加量 (Liquid-to-solid ratio, L/S) と撹拌羽根のトルク値との関係を示す。 L/S の増大にともない撹拌羽根のトルク値が上昇し、ピークに達した後トルク値が減少した。液と粉末の固液充填状態は液の添加量の増大にともない Pendular 域, Funicular 域, Capillary 域, Droplet 域と変化する。MTR-3 の撹拌羽根のトルク値の変化はこれらの固液充填状態を反映しているといわれており、Fig. 3 のピークは Capillary 域と Droplet 域の境界を示している[17]。Fig. 3 から本研究で用いた粉末混合物の PL 値は 44.4%であった。

3.2 圧力伝達率 G と造粒条件の関係

Fig. 4 に上杵荷重が 500, 1000 および 1500 N における

Fig. 3 Relationship between L/S and mean line torque

Fig. 4 Pressure transmission, G , as a function of L/S . Load of upper punch: $\circ$ 500 N, $\blacktriangle$ 1000 N, and $\square$ 1500 N. Screw speed and powder feed rate were 500 rpm and 10 kg/h, respectively. The error bars indicate the standard deviation ($n = 5$).

L/S と圧力伝達率 G の関係を示す。 L/S と G の関係を考察する際に、どの上杵荷重における G を採用するかを決定する必要がある。3 水準の上杵荷重で G を比較したところ、1000 N でもっとも顕著に L/S の影響が考察できると考えられた。したがって、以降の検討では上杵荷重が 1000 N における G により解析を行った。

Fig. 5 に G と造粒条件との関係を示す。Fig. 5 から G は L/S の増加とともに増大しており、 L/S の影響を受けていることがわかる。綿野らは G が湿潤混練物中における液の分散性と関連があることを明らかにしており、この結果は L/S の増大により湿潤造粒物中において造粒液として添加した水の分散が向上していることを示していると考えられる[12]。Vercruysse らは近赤外イメージング技術を用いて二軸スクリー連続造粒機内での液と粉末の混合状態を評価した[18]。その結果、 L/S の増加により液と粉末の混合が向上していることを報告しており、これは湿潤造粒物の圧縮試験により得られた結果と整合する。スクリー回転数と粉供給速度の影響については、Fig. 5 (a) に示すようにスクリー回転数が 500 rpm で粉供給速度により G に有意差が認められた。Kumar らは二軸スクリー連続造粒機の製造パラメータと液と粉末の混合状態について調べているが、液と粉末の混合状態はおもに粉供給速度、 L/S 、混練羽根の数に影響を受けることを示している[19]。粉供給速度は二軸スクリー連続造粒機

Fig. 5 Pressure transmission, G , under various operational conditions. $\circ$ powder feed rate 10 kg/h and $\blacktriangle$ powder feed rate 25 kg/h. The error bars indicate the standard deviation ($n = 5$).

Fig. 6 Relationships between pressure transmission, G , and granule and tablet properties

内部における粉末の充填量に影響を与える。つまり、この結果は二軸スクリー連続造粒機内部の粉の充填量が液と粉末の混合性に影響を与えることを示唆している。一方で、Fig. 5 (b) からはスクリー回転数が 900 rpm では G は粉供給速度により有意差は認められなかった。これは、スクリー回転数 500 rpm では 900 rpm に比べて滞留時間が長くなるため粉末の充填量が高くなり、液と粉末の混合への影響が顕著になったと推察される。

3.3 圧力伝達率 G と製品特性の関係

Fig. 6 に圧力伝達率 G と製品特性の関係を示す。ここで、製品特性として造粒物の平均粒子径 D_{50} 、造粒物強度（摩損度）、錠剤強度および錠剤からの薬物溶出率を選

択した。 G と錠剤強度の相関の度合いを示す決定定数 R^2 がほかの特性値に比べてやや低くなっているが、これは製錠用造粒物の調製時に整粒工程を入れているため、整粒により解砕されて生じた小さな造粒物が錠剤強度に影響を与えている可能性が考えられた。しかしながら、Fig. 6 から製品特性と G の間には良好な相関性があることがわかった。

以下、 G と造粒物特性の関係について考察する。 G と錠剤特性の関係は造粒物の圧縮成形性の評価の結果を踏まえて考察を行う。

Fig. 7 に L/S 15% および 30% で製造した造粒物の X 線 CT 画像を示す。粉供給速度は 10 kg/h、スクリー回転

数は 500 rpm であった。Fig. 7 から、 L/S が低い条件では黒色で示される気相（空隙）が造粒物全体に均一に分布しており、造粒物は空隙の多い構造を有していることがわかる。一方で、 L/S の高い条件では灰色の領域（固相）が広がっており、空隙が減少した構造を有している。この結果から L/S の増大とともに造粒物の圧密化が進行していると考えられる。さらに、 L/S の高い条件で製した造粒物では、Fig. 7 の白色矢印で示したように約 150~200 μm で密な構造をしている粒子状の固相が単独または密集して存在していることがわかった。これは原料の粒度分布（Table 1）から、原料粒子が凝集して形成された 1 次粒子であると推察される。

Fig. 8 に造粒物の粒度分布と L/S の関係を示す。 L/S の

Fig. 7 X-ray cross-sectional images of granules prepared with the highest and lowest L/S . Screw speed and powder feed rate were 500 rpm and 10 kg/h, respectively. White arrows indicate individual primary particles and coalescence.

増大とともに粒子径のピークが粒子径の高い画分に移動していることがわかる。また、画分にはばらつきはあるものの、スクリー回転数および粉供給速度の影響は L/S ほど大きくないと推察された。Fig. 8 から L/S の増大とともに 150 μm 以下の粒子が減少し、710 μm 以上の粒子が増大していることがわかる。

Figs. 7, 8 の結果から、 G と D_{50} および造粒物強度（摩損度）の関係は以下のように説明できる。 L/S の増大、つまり、 G の増大とともに二軸スクリー連続造粒機内で水と粉末の混合が進行して湿潤粉末の可塑性が向上した[20-22]。可塑性が向上した湿潤粉末が造粒機の練合部で圧密されて空隙が減少するとともに、内部に含まれる水が圧密化の過程で表面に絞り出された[21,22]。Fig. 7 に示したとおり X 線 CT 画像に 1 次粒子と、圧密された粉体と考えられる密な固相が認められることから、これは未造粒の粉末や粒子径が小さい造粒物（おもに Fig. 8 に示す $\leq 150 \mu\text{m}$ の画分）の凝集（Coalescence）およびレイヤリング（Layering）により粒子が成長していると考えられた[21,22]。その結果、粒子径の大きな画分（ $\geq 710 \mu\text{m}$ ）の割合が増大し、 D_{50} が増大したと考えられる。一方で、 L/S が低い、つまり、 G が小さい製造条件では圧密化が進んでおらず、1 次粒子もほとんど認められないことから、粒子の形成は核化によるもので（Nucleation only growth）、Layering や Coalescence により粒子が成長していないと考えられる[21]。さらに、Fig. 7 から L/S が高い、つまり、 G が高い造粒物は空隙が少なく密な構造となっており、原料粒子の結合がより強固になっていると

Fig. 8 Particle size distribution of granules under various operational conditions

考えられる。したがって、造粒物強度（摩損度）が G の増加につれて増加したと考えられる。

3.4 造粒物の圧縮成形性の評価

Fig. 8 に示す粒度分布の測定結果から、すべての製造条件を比較して全体量に占める割合が高い 1400 μm の篩を通過し、710 μm の篩上に残った造粒物を代表サンプルとして圧縮成形性を評価した。

Fig. 9 に圧縮成形物の ε から算出した $\ln(1/\varepsilon)$ を上杓圧力に対してプロットした結果を示す。これらの図から、69 MPa（上杓荷重 200 kgf）よりも低い圧力では直線関係を示さないことがわかった。これは 69 MPa よりも低い圧力では造粒物の凝集と解砕が進行しており、69 MPa 以上で圧縮の過程で解砕された造粒物が塑性変形しながら結合して密な構造を形成していると考えられる。したがって、直線関係が認められた 69~173 MPa（上杓荷重 200~500 kgf）の範囲において回帰直線を求め、Eq. (3) の傾き K および K の逆数である P_y 、ならびに A を求めた。

Table 3 に種々の条件で製した造粒物について Heckel 式により造粒物の塑性変形性を解析した結果を示す。比較として造粒前の混合末を Heckel 式により解析した結果も示す。なお、Table 3 に示した空隙率および引張破断強度は 69 MPa での測定結果である。Table 3 において、 K と K の逆数である P_y の値に造粒物の製造条件間（たとえば、粉供給速度 25 kg/h においてスクリュウ回転数 500 rpm と 900 rpm）で傾向に差が認められた。本研究においては、臼から取り出した後の圧縮成形物の直径と厚

みをノギスで測定して ε を求めているため（Out-of-die Heckel plot）、直径と厚みの測定誤差により ε のばらつきが大きくなる。Table 3 からわかるように、Heckel プロットの直線部分の傾きは非常に小さく、 ε により大きな影響を受けやすくなるため K および P_y に差が生じたと考えられる。しかしながら、どの製造条件においても、Heckel 式における K は低 L/S 領域では造粒前の混合末と同程度の値を示したが、 L/S が増加するにつれて増加（逆に P_y は減少）している。これは、 L/S の増加とともに造粒物の塑性変形性が増していることを示している。 K の増大または P_y の減少により圧縮成形物の強度が増加しているが、これは造粒物の塑性変形性の増大により圧縮成形性も増大しているためである。また、空隙率は引張破断強度に影響をおよぼすが、Table 3 から空隙率はほぼ同等にもかかわらず L/S の増大とともに引張破断強度が増大していることがわかった。この結果は、引張破断強度が造粒物間の接触点の数だけではなく結合力にも影響を受けていることを示唆していると考えられる。

そのため、造粒物の成形性（引張破断強度）について詳細に考察するために荷重－変位曲線を用いて解析を行った。

Fig. 10 に各製造条件で製した造粒物について上杓圧力 69 MPa で圧縮試験を行った際の、圧縮エネルギーおよび弾性エネルギーの測定値を示す。Fig. 10 から L/S の増大とともに圧縮エネルギーは増大するが、一方で、弾性エネルギーは減少していることがわかる。また、粉供給速

Fig. 9 Out-of-die Heckel plot of granules prepared under various operational conditions

Table 3 Analysis of compressibility of granules prepared by TSG under various operational conditions using Heckel plot (Pressure range 69–173 MPa)

				K [1/MPa]	P_y [MPa]	A [-]	R^2	ε [-]	T [MPa]
Blended powder				0.0060	167	1.3707	0.9973	0.169	1.04
Granules	Feed rate [kg/h]	Screw speed [rpm]	L/S [%]	K [1/MPa]	P_y [MPa]	A [-]	R^2	ε [-]	T [MPa]
	10	500	15	0.0057	175	1.4877	0.9534	0.160	1.47
			20	0.0059	169	1.4838	0.9675	0.157	1.50
			25	0.0064	156	1.4227	0.9897	0.159	1.69
			30	0.0065	154	1.4207	0.9942	0.157	1.81
		900	15	0.0061	164	1.4161	0.9909	0.163	1.60
			20	0.0061	164	1.4710	0.9790	0.154	1.63
			25	0.0071	141	1.3774	0.9848	0.157	1.87
			30	0.0073	137	1.3282	0.9952	0.164	1.78
	25	500	15	0.0059	169	1.4104	0.9655	0.170	1.32
			20	0.0064	156	1.4663	0.9647	0.155	1.60
			25	0.0069	145	1.3863	0.9822	0.161	1.60
			30	0.0070	143	1.3560	0.9872	0.164	1.73
		900	15	0.0055	182	1.4666	0.9605	0.165	1.31
			20	0.0060	167	1.4104	0.9719	0.166	1.52
			25	0.0061	164	1.4695	0.9917	0.154	1.67
			30	0.0064	156	1.3999	0.9666	0.164	1.92

Fig. 10 Compression energy and elastic energy of granules prepared under various operational conditions. The error bars indicate the standard deviation ($n = 3$).

Fig. 11 Crushing force of granules prepared under various operational conditions

度とスクリー回転数の影響は L/S に比べて小さいと考えられる。

Fig. 11 に造粒物強度を破壊試験により評価した結果を

示す。なお、破壊試験で評価した造粒物強度は Fig. 6 で示した摩損度とよい正の直線相関関係を示した ($R^2 = 0.9483$)。造粒物の圧縮過程は、造粒物の再配列、造粒物の解砕、塑性変形などの過程で構成されている。Fig. 9 に示した Heckel 式を用いた圧縮過程の解析結果から、上杵圧力が 69 MPa では圧縮の過程で解砕された造粒物が塑性変形しながら結合していると考えられる。圧縮成形に影響を与える造粒物の特性として粒径や機械的物性などが知られている[23]。しかしながら、本研究では粒径の影響を避けるために篩分けした造粒物を用いており、影響は小さいと考えられる。一方で、Fig. 11 から L/S の増大とともに造粒物の強度が増大しており、圧縮エネルギーの増大の原因は造粒物の強度の上昇により造粒物の解砕に要するエネルギーが増大したとためと考えられる。さらに、Fig. 10 に示したとおり L/S の増大とともに圧縮

成形物の弾性エネルギーは逆に減少しており、これらの結果は L/S の増大とともに圧縮成形物の粒子間の結合力が強固になっていることを示していると考えられる[16]。

Fig. 12 に Fig. 10 で示した圧縮エネルギーおよび弾性エネルギーから算出した弾性回復率および塑性変形エネルギーと圧縮成形物の引張破断強度との関係を示す。この結果から、圧縮成形物の引張破断強度は弾性回復率および塑性変形エネルギーと良好な相関があることがわかった。さらに、その相関は弾性回復率の方がやや良好であると考えられる。弾性回復率は圧縮エネルギーに対する弾性エネルギーの割合、つまり、圧縮-抜圧過程における弾性エネルギーによるエネルギー・ロスの割合を示しており、この結果は、本研究における造粒物の圧縮成形過程において、圧縮エネルギーよりも弾性エネルギーの方が圧縮成形物の引張破断強度への寄与が大きいことを示唆していると考えられる。

前報において、二軸スクリー連続造粒法と流動層造粒法および高速攪拌造粒法との比較により、二軸スクリー連続造粒法から得られた錠剤はほかの造粒法と異なり L/S の増大により錠剤強度が増大していることを明らかにした[11]。その原因として、結合剤を粉末添加して造粒を行っているため L/S の増加により結合剤が溶解し、造粒物間の結合力が増大したことが L/S の増加によ

り錠剤強度も上昇した原因と考察した。そこで、造粒物中の結合剤の状態について考察を行うために、結合剤を含まない処方では造粒物を製し、その圧縮成形過程における圧縮エネルギーと弾性エネルギーを測定して結合剤を含む処方と比較した。

Fig. 13 に結合剤を含む処方と含まない処方において引張破断強度と塑性変形エネルギーを測定した結果を示す。造粒物の製造条件は2処方と同じ（粉供給速度 25 kg/h, スクリュー回転数 900 rpm）とした。なお、造粒物に含まれる結合剤の量は 3 mass% であり、この配合量であれば圧縮成形物の引張破断強度に影響がないと考えられること[24]、および、造粒物と粉末では均一な混合ができないと考えられることから、造粒物を含まない処方の圧縮試験において処方を一致させるための結合剤の粉添加は実施しなかった。Fig. 13 から、結合剤を添加していない造粒物では L/S が 20% 以上では引張破断強度はほぼ一定になっていると考えられる。一方、結合剤を添加している造粒物では L/S の上昇とともに引張破断強度が上昇傾向にあることがわかる。また、結合剤を添加している造粒物では塑性変形エネルギーが結合剤を添加していない造粒物に比べて高くなっており、塑性変形時の粒子間の結合力が強固になっていると考えられる。さらに、これらの傾向は L/S 30% においてより顕著であった。これ

Fig. 12 Relationships between potential compaction indexes and tensile strength. The error bars indicate the standard deviation ($n = 3$).

Fig. 13 Tensile strength and plastic energy of granules prepared with or without binder

Fig. 14 Relationships between L/S and (a) disintegration time and (b) drug dissolution, ○ 10 kg/h 500 rpm, ▲ 10 kg/h 900 rpm, □ 25 kg/h 500 rpm, and ◆ 25 kg/h 900 rpm. The error bars indicate the standard deviation ($n = 6$ for disintegration time, $n = 3$ for drug dissolution).

らの結果から、 L/S の増加とともに引張破断強度が上昇している原因は結合剤にあると考えられる。

3.5 圧力伝達率 G と錠剤特性の関係

以上の造粒物の圧縮成形性の検討から、圧力伝達率 G と錠剤特性の関係について考察を行う。造粒物の圧縮成形性の検討から、圧縮成形物の引張破断強度は圧縮エネルギーと弾性エネルギーの差を示す塑性変形エネルギーと相関性があることがわかった。つまり、塑性変形エネルギーの増加は圧縮成形過程において粒子間の結合が強固になっていることを示していると考えられる。さらに、結合剤を含まない造粒物と結合剤を含む造粒物の圧縮成形性の差から、結合剤の状態が造粒物の圧縮成形性に影響を与えていると考えられた。 G の上昇は水と粉末の混合が向上していることを示しているとともに、大西らの報告から粉末で添加した結合剤が溶解して粘度が上昇し、湿潤造粒物内部の水の保持力が向上していることを示していると考えられる[25]。粉末で添加した結合剤が溶解していることにより、造粒物の圧縮成形過程において粒子間の結合が強固となり、錠剤の強度が上昇したと考えられる。

Fig. 14 に L/S と錠剤の崩壊時間および薬物量出率の関係を示す。前報[11]で報告したとおり、本試験で得られた錠剤でも L/S の増大とともに錠剤の崩壊時間が延長し、それに伴い薬物溶出率も低下している。これは、前に考察したとおり L/S の増大、つまり、 G の増大とともに錠剤内部の粒子が強固に結合しているため、試験液が錠剤内部に浸潤しても錠剤が崩壊せずに崩壊時間が遅延したためと考えられる。つまり、薬物の溶出は錠剤の崩壊が律速となっているため、 G の増大とともに錠剤の崩壊が遅延し、錠剤からの薬物の溶出率が低下したと考えられる。

4. 結言

本研究から以下の知見を得た。

1. 湿潤造粒物の圧縮試験により得られた圧力伝達率 G は L/S の増大とともに増大し、 L/S の影響を大きく受けることがわかった。さらに、 G は粉供給速度にも影響を受けることが示唆された。
2. 造粒直後の湿潤造粒物の G と造粒物および錠剤特性の間に良好な相関性が認められ、 G により二軸スクリー連続造粒機で得られる造粒物および錠剤の特性が予測できると考えられる。
3. 造粒物特性と G の関係は、 L/S の増大、つまり、 G の増大により水と粉末の混合が向上し、それに伴う湿潤粉末の可塑性向上による圧密化の促進と、未造粒の粉末および粒子径の小さい粒子の凝集 (Coalescence) およびレイヤリング (Layering) による粒子成長で説明できた。
4. 得られた造粒物の圧縮特性を Heckel 式を用いて解析したところ、 L/S の増大により造粒物の塑性成形性が向上していることがわかった。さらに、圧縮過程における荷重-変位曲線の解析から、圧縮成形物の引張破断強度は圧縮エネルギーと弾性エネルギーから得られる塑性変形エネルギーおよび弾性回復率と相関が高いことが明らかとなった。
5. G の増大は水と粉末の混合が向上するとともに、粉末で添加した結合剤が溶解して粘度が上昇し、湿潤造粒物内部の水の保持力が向上していることを示していると考えられる。粉末で添加した結合剤が溶解しているために圧縮成形時に粒子間の結合力が強固になり、錠剤の強度が高くなったと考えられる。錠剤からの薬物の溶出は崩壊律速であり、 G の増大とともに錠剤の崩壊が遅延し、錠剤からの薬物の溶出率が低下したと考えられる。

Nomenclature

A	: constant in Eq. (3)	[-]	G	: pressure transmission	[%]
D_{50}	: mass median diameter	[μm]	K	: slope of the linear portion of the Heckel plot	[1/MPa]

L/S : liquid-to-solid ratio	[%]	T : tensile strength	[MPa]
P_y : yield pressure	[MPa]	ε : porosity	[-]
R^2 : coefficient of determination	[-]		

References

- [1] S. L. Lee, T. F. O'Connor, X. Yang, C. N. Cruz, S. Chatterjee, R. D. Madurawe, C. M. V. Moore, L. X. Yu, J. Woodcock, Modernizing pharmaceutical manufacturing: from batch to continuous production, *J. Pharm. Innov.* 10 (2015) 191–199.
- [2] E. I. Keleb, A. Vermeire, C. Vervaet, J. P. Remon, Twin screw granulation as a simple and efficient tool for continuous wet granulation, *Int. J. Pharm.* 273 (2004) 183–194.
- [3] ICH Harmonised Tripartite Guideline – Pharmaceutical Development Q8 (R2), 2010-06-28.
- [4] J. Vercruysse, D. Cordoba Diaz, E. Peeters, M. Fonteyne, U. Delaet, I. Van Assche, T. De Beer, J. P. Remon, C. Vervaet, Continuous twin screw granulation: Influence of process variables on granule and tablet quality, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 82 (2012) 205–211.
- [5] H. Liu, S. C. Galbraith, B. Ricart, C. Stanton, B. Smith-Goettler, L. Verdib, T. O'Connor, S. Lee, S. Yoon, Optimization of critical quality attributes in continuous twin-screw wet granulation via design space validated with pilot scale experimental data, *Int. J. Pharm.* 525 (2017) 249–263.
- [6] J. N. Michaels, H. Bonsignore, B. L. Hudson-Curtis, S. Laurenz, H.-R. Homer Lin, T. Mathai, G. Pande, A. Sheth, O. Sprockel, Attribute-based design space: materials-science-based Quality-by-Design for operational flexibility and process portability, *J. Pharm. Innov.* 6 (2011) 193–201.
- [7] Y. Ohnishi, S. Watano, Prediction of granule physical property by a novel compression energy of wet powder, *Chem. Pharm. Bull.* 54 (2006) 1244–1247.
- [8] T. Otsuka, Y. Kuroiwa, K. Sato, K. Yamashita, T. Hakomori, S. Kimura, Y. Iwao, S. Itai, Use of mixer torque rheometer to clarify the relationship between the kneading states of wet mass and the dissolution of final product in high shear granulation, *Chem. Pharm. Bull.* 66 (2018) 554–561.
- [9] T. Freeman, A. Birkmire, B. Armstrong, A QbD approach to continuous tablet manufacture, *Procedia Eng.* 102 (2015) 443–449.
- [10] T. Tsuji, M. Tanaka, N. Asai, S. Watano, Preparation of granules for tablet by a novel continuous mixing, kneading, granulation and drying system and evaluation of tablet properties, *J. Soc. Powder Technol., Japan* 53 (2016) 591–597.
- [11] Y. Matsui, S. Watano, Evaluation of properties of granules and tablets prepared by twin-screw continuous granulation and comparison of their properties with those by batch fluidized-bed and high shear granulations, *J. Soc. Powder Technol., Japan* 55 (2018) 86–94.
- [12] S. Watano, J. Furukawa, K. Miyamoto, Y. Osako, Quantitative evaluation of kneading and extrusion processes by pressure transmission characteristics of wet kneaded masses, *Advanced Powder Technol.* 12 (2001) 427–441.
- [13] R. W. Heckel, Density-pressure relationship in powder compaction, *Trans. Metall. Soc. AIME.* 221 (1961) 671–675.
- [14] A. Aburub, D. Mishra, I. Buckner, Use of compaction energetics for understanding particle deformation mechanism, *Pharm. Dev. Technol.* 12 (2007) 404–414.
- [15] T. Osamura, Y. Takeuchi, R. Onodera, M. Kitamura, Y. Takahashi, K. Tahara, H. Takeuchi, Characterization of tableting properties measured with a multi-functional compaction instrument for several pharmaceutical excipients and actual tablet formulations, *Int. J. Pharm.* 510 (2016) 195–202.
- [16] H. Nakamura, Y. Sugino, T. Iwasaki, S. Watano, Development of a novel tablet machine for a tiny amount of powder and evaluation of capping tendency, *Chem. Pharm. Bull.* 59 (2011) 1518–1522.
- [17] B. C. Hancock, P. York, R. C. Rowe, An assessment of substrate-binder interactions in model wet mass. 1: Mixer torque rheometer, *Int. J. Pharm.* 102 (1994) 167–176.
- [18] J. Vercruysse, M. Toiviainen, M. Fonteyne, N. Helkimo, J. Ketolainen, M. Juuti, U. Delaet, I. Van Assche, J. P. Remon, C. Vervaet, T. De Beer, Visualization and understanding of the granulation liquid mixing and distribution during continuous twin screw granulation using NIR chemical imaging, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 86 (2014) 383–392.
- [19] A. Kumar, M. Alakarjula, V. Vanhoorne, M. Toiviainen, F. De Leersnyder, J. Vercruysse, M. Juuti, J. Ketolainen, C. Vervaet, J. P. Remon, K. V. Gernaey, T. De Beer, I. Nopens, Linking granulation performance with residence time and granulation liquid distributions in twin-screw granulation: An experimental investigation, *Eur. J. Pharm. Sci.* 90 (2016) 25–37.
- [20] A. S. El Hagrasy, J. R. Hennenkamp, M. D. Burke, J. J. Cartwright, J. D. Litster, Twin screw wet granulation: Influence of formulation parameters on granule properties and growth behavior, *Powder Technol.* 238 (2013) 108–115.
- [21] S. M. Iveson, J. D. Litster, K. Hapgood, B. J. Ennis, Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review, *Powder Technol.* 117 (2001) 3–39.
- [22] M. Verstraeten, D. Van Hauwermeiren, K. Lee, N. Turnbull, D. Wilsdon, M. am Ende, P. Doshi, C. Vervaet, D. Brouckaert, S. T. F. C. Mortier, I. Nopens, T. De Beer, In-depth experimental analysis of pharmaceutical twin-screw wet granulation in view of detailed process understanding, *Int. J. Pharm.* 529 (2017) 678–693.
- [23] K. Fukui, H. Muasda, N. Taniguchi, Y. Kodani, The effect of environmental temperature on the compression behavior of tristearin powder, *J. Soc. Powder Technol., Japan* 34 (1997) 499–507.
- [24] S. Tanimura, H. Kawazoe, H. Yamamoto, H. Takeuchi, Direct compaction of poorly compactable pharmaceutical powders with spray-dried HPC-L, *J. Soc. Powder Technol., Japan* 43 (2006) 648–652.
- [25] Y. Ohnishi, T. Okamoto, S. Watano, Determination of optimal formulation for extrusion granulation by compression test of wet kneaded mass, *Chem. Pharm. Bull.* 52 (2004) 1155–1161.