

医薬品の溶出特性に影響する造粒工程の
製造パラメーターに関する製剤学的研究

2007 年

大 野 育 正

目次

総論の部

序論	1
第 1 部 乾式造粒法の製造パラメーターが顆粒物性および錠剤の溶出特性に及ぼす影響	3
第 1 章 スラッグ法における製造パラメーターが顆粒物性および錠剤の溶出特性に及ぼす影響	4
第 1 節 スラッグ圧縮圧	6
第 2 節 打錠機ターンテーブル回転速度	9
第 3 節 整粒時のスクリーン径	12
第 4 節 結論	15
第 2 章 ローラーコンパクターにおける製造パラメーターが顆粒物性および錠剤の溶出特性に及ぼす影響	16
第 1 節 ロール圧縮圧	18
第 2 節 ロール回転速度	21
第 3 節 フィードスクリー回転速度	24
第 4 節 顆粒の圧密化評価(50%細孔径)	27
第 5 節 結論	28
第 3 章 乾式造粒法(スラッグ法およびローラーコンパクター法)の比較	29
第 1 節 顆粒物性	29
第 2 節 錠剤の溶出特性	32
第 3 節 結論	33
第 1 部 総括	34

第 2 部	湿式高速攪拌造粒法の製造パラメーターが顆粒物性および錠剤の溶出特性に及ぼす影響	35
第 1 章	製造パラメーターが顆粒物性および錠剤の溶出特性に及ぼす影響	36
第 1 節	水添加量	38
第 2 節	インペラ回転速度	43
第 3 節	練合時間	49
第 4 節	結論	53
第 2 章	顆粒物性と錠剤の溶出特性の比較	55
第 1 節	50%粒子径と錠剤の 15 分後溶出率(D15)との関係	56
第 2 節	50%細孔径と錠剤の 15 分後溶出率(D15)との関係	57
第 3 節	50%粒子径および 50%細孔径が錠剤の溶出特性に及ぼす影響に関する dataNESIA を利用した解析	58
第 4 節	結論	60
第 3 章	乾式造粒法と湿式高速攪拌造粒法の比較	61
第 1 節	顆粒物性	62
第 2 節	錠剤の溶出特性	64
第 3 節	結論	65
第 2 部	総括	66
	結語	67
	謝辞	69
	実験の部	70
	参考文献	77
	論文目録	83
	主査、副査名	84

総論の部

序論

造粒とは、粉体、熔融液、水溶液などからほぼ一定の形と大きさを持つ粒状物を作り出す操作と定義される[1]。造粒の目的として、a)流動性の改善、b)服用形態の改善、c)発塵の防止、d)偏析の防止が挙げられる。a)においては、造粒することにより粒子径が増大し、付着・凝集性の減殺、およびその結果の流動性改善が見込まれる。b)においては、細粒・顆粒剤として散剤よりも服用性が改善され、外観上の美観による商品価値の向上が見込まれる。c)においては、輸送・貯蔵の際の発塵を防止し、製造工程における微粉による汚染防止が見込まれる。d)においては、原料成分の違いによる密度の差および粒子径の差に基づく偏析の抑制が見込まれる[1]。医薬品製造における造粒は、上記目的を達成するために有効な製剤技術として古くから各製薬メーカーで用いられており、造粒方法は様々である。造粒方法は主に 7 つに大別され、以下にその特徴を記載する[2]。

- ① 転動、振動型:加湿した粉体に転動作用を与えて球状粒子に凝集させる方法
- ② 圧縮成型型:原料粉体を一定の大きさと形状に圧縮成形して造粒物を得る方法
- ③ 混合、攪拌型:加湿した粉体を攪拌羽根の回転による混合により造粒する方法
- ④ 流動層型:原料粉体を気流により流動化させ、液体を噴霧して造粒する方法
- ⑤ 解砕、破碎型:原料粉体を圧縮法で塊状物とし、これをカッターで破碎・分割して造粒する方法
- ⑥ 押し出し成型型:円筒ケース中の回転するスクリーまたは押し出し羽根で湿潤粉体を加圧圧縮し、前または横方向に円柱状に押し出し、カッターで切断して粒状物を得る方法
- ⑦ 噴霧乾燥型:噴霧乾燥を応用したもので、溶液または懸濁液を熱風中に噴霧して準じに乾燥させ球状の乾燥製品を得る方法

これらの中でも乾式造粒法は、⑤解砕、破砕型の造粒法の中に分類され、その名が示すとおり、水・溶媒を使用しない造粒方法であることから、主薬が水に不安定な場合に用いられることが多い。主薬が水に不安定な場合は通常、最も工程数が少ない直接打錠法(原料粉体を混合し、打錠して製剤とする)を用いることがあるが、直接打錠法は原料の性質が製剤の品質に直接的に影響するため、配合される原料粉末の性質により製剤中の主薬含量が不均一となる場合がある。この対策として、乾式造粒が採用される。一方、湿式造粒においては、③に分類される湿式高速攪拌造粒法と④に分類される流動層造粒法が現在でも多用されており、湿式高速攪拌造粒法は、流動層造粒法に比して重質な顆粒を短時間で得られることから、市販される医薬品製剤に採用されることの多い造粒法の一つである。

医薬品を製造するメーカーは、これら乾式造粒法や湿式高速攪拌造粒法を用いて製造する医薬品が患者の有効性および安全性を確保するために、均一な品質を保持する医薬品を恒常的に生産しなければならない。このために、造粒条件のどの製造パラメーターが顆粒・最終製品の物性、とりわけ有効性に直結する錠剤の溶出特性に影響を及ぼすのか把握することは重要である。製造パラメーターとは、装置の稼動条件として直接制御(入力)可能な設定値のことで、原料から目的とする打錠用顆粒を安定にかつ効率よく製造するために考慮しなければならない因子である。

そこで、本研究では、乾式造粒法(スラッグ法、ローラーコンパクター法)、および湿式高速攪拌造粒法を用いて、難水溶性薬物を含む標準的な処方を作成し、各造粒法における製造パラメーターが顆粒の粒子径、外観、顆粒内細孔分布および顆粒からの薬物溶出特性といった顆粒物性や錠剤の溶出特性に及ぼす影響について検討を行なった。更に、顆粒物性と錠剤の溶出特性の関連性について研究を行ない、加えて造粒法の違いによる顆粒物性および錠剤の溶出特性への影響の違いに考察を加えた。

第1部 乾式造粒法の製造パラメーターが顆粒物性および錠剤の溶出特性に及ぼす影響

本研究において、乾式造粒法として、スラッグ法およびローラーコンパクター法を用い、検討を行なった。以下にスラッグ法、ローラーコンパクター法に関する製法概要を記載する。

スラッグ法:

原料粉末を打錠機にて圧縮成形し、スラッグ錠を得た後、それを破碎・整粒して顆粒を得る。この顆粒を再度打錠機にて圧縮成形して錠剤(製品)とする。

ローラーコンパクター法:

垂直または水平配置された2つのロールが相反する回転方向で回転し、その間隙にスクリーフィーダーを用いて原料粉末を供給すると、ロールにより圧縮成形される。この圧縮成形物(一般的にはシートと呼ばれることがある)を破碎・整粒して顆粒を得る。この顆粒を打錠機にて圧縮成形して錠剤(製品)とする。

第1部においては、乾式造粒法(スラッグ法、ローラーコンパクター法)における製造パラメーターが顆粒物性および錠剤の溶出特性に及ぼす影響について検討した。さらに、スラッグ法およびローラーコンパクター法の比較を行い、錠剤の溶出特性に及ぼす二次的パラメーターの特定を試みた。

第1章 スラッグ法における製造パラメーターが顆粒物性および錠剤の溶出特性に及ぼす影響

スラッグ法を用いた医薬品製造の研究報告はその歴史にも関わらず多くない。その中でも、Potassium phenethicillin を主薬として用いたスラッグ法の研究においては、製造パラメーターであるスラッグ圧縮圧が顆粒物性や錠剤物性(硬度、摩損度)に影響することが報告されている[3]。

本章においては、スラッグ法において選定した製造パラメーターが顆粒物性および錠剤の溶出特性に及ぼす影響について検討した結果を述べる。初めに、スラッグ法における製造パラメーターを挙げ、それらが顆粒物性や錠剤の特性に及ぼす影響について考察した。

スラッグ法における製造パラメーターは、以下に挙げるとおりと考えられる。

- ・ スラッグ圧縮圧(打錠圧)
- ・ スラッグ打錠時のターンテーブル回転速度
- ・ スラッグ打錠時に使用する杵形状
- ・ スラッグ打錠用臼への混合末供給装置・機構

本検討においては、スラッグ打錠時の使用する杵形状および臼への混合末供給装置・機構はすべてのロットで同じものを使用したため、検討する製造パラメーターはスラッグ打錠圧、スラッグ打錠時のターンテーブル回転速度とした。但し、本工程により得られたスラッグ錠を破碎・整粒する際の粉碎機に装着するスクリーン径も製造パラメーターとして検討を加えることとした。尚、検討するこれら製造パラメーターは、顆粒物性において、顆粒外観、安定性(含量)、崩壊・溶出特性、含量均一性、粒度別含量、粒度分

布、流動性、顆粒強度、空隙率、顆粒表面状態、収率に影響する可能性が考えられる。また、錠剤物性においても、外観、安定性(含量)、崩壊・溶出特性、含量均一性、硬度、摩損度に影響する可能性が考えられる。本検討における顆粒物性は、一般的に評価に用いられる粒子径、顆粒強度、顆粒表面状態を測定した。また、顆粒の溶出特性も同時に評価し、製造パラメーターが各物性に及ぼす影響を検証した。さらに、各条件にて製した顆粒を用いて打錠し、得られた錠剤の溶出特性も検討した。

第1節 スラッグ圧縮圧

スラッグ圧縮圧と50%粒子径および顆粒強度の関係を Fig. 1 に示した。50%粒子径はスラッグ圧縮圧を2tonから4tonまで増加させたのに伴い上昇したが5tonでは低下した。一方、顆粒強度はスラッグ圧縮圧の増加と共に上昇することが判明した。このことから、高い圧縮圧の場合、スラッグ錠および顆粒の硬度が高く、整粒時に粉砕され難くなったことが推察された。これにより、整粒機内で長時間滞留し顆粒が細かく粉砕されたことから5tonにおける50%粒子径は小さくなったものと推察される。

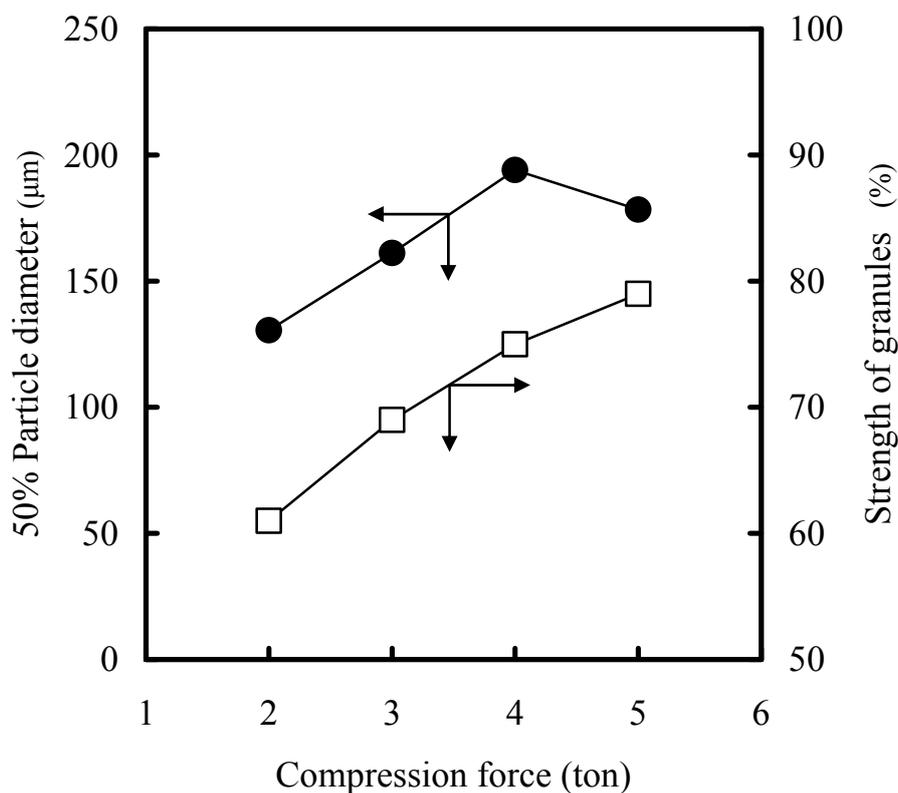


Fig.1 Effect of compression force on 50% particle diameter and strength of granules.

(●) 50% Particle diameter; (□) Strength of granules.

次に、顆粒からのメフェナム酸の溶出特性を検証し、結果を Fig.2 に示した。スラッグ

圧縮圧が 2ton/杵の場合、製した顆粒の 15 分後溶出率(以下、D15(顆粒))は 86.0%であるのに対し、5ton/杵の場合は 71.9%まで低下した。このことから、スラッグ圧縮圧は D15(顆粒)に強く影響を及ぼすことが示唆された。これは、Fig.1 の結果にあるとおり、スラッグ圧縮圧の増大に伴い顆粒強度が増大したことから、溶出液中での顆粒の崩壊性が低下したことによるものと考えられる。

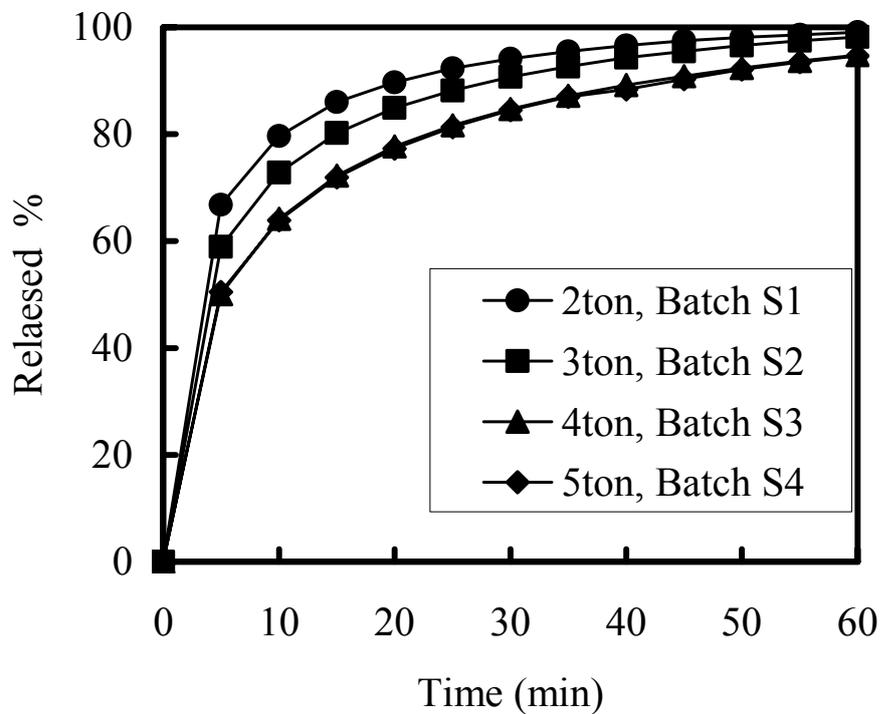


Fig.2 Effect of compression pressure on dissolution profiles of mefenamic acid from granules. (●) 2 ton; (■) 3 ton; (▲) 4 ton; (◆) 5 ton.

また、各製造条件にて得られた顆粒を用いて錠剤を調製し、錠剤の溶出特性を検証した結果を Fig.3 に示した。錠剤の溶出特性は顆粒の溶出特性と異なり、製造条件の違いによる錠剤の溶出特性への影響はほとんど認められなかったことから、本検討におい

ては打錠工程により錠剤の品質が均一化されたものと考えられた。これは、圧縮された顆粒をさらに圧縮して錠剤にすることにより、顆粒で認められた違いが打錠により打ち消されたことを示唆する。

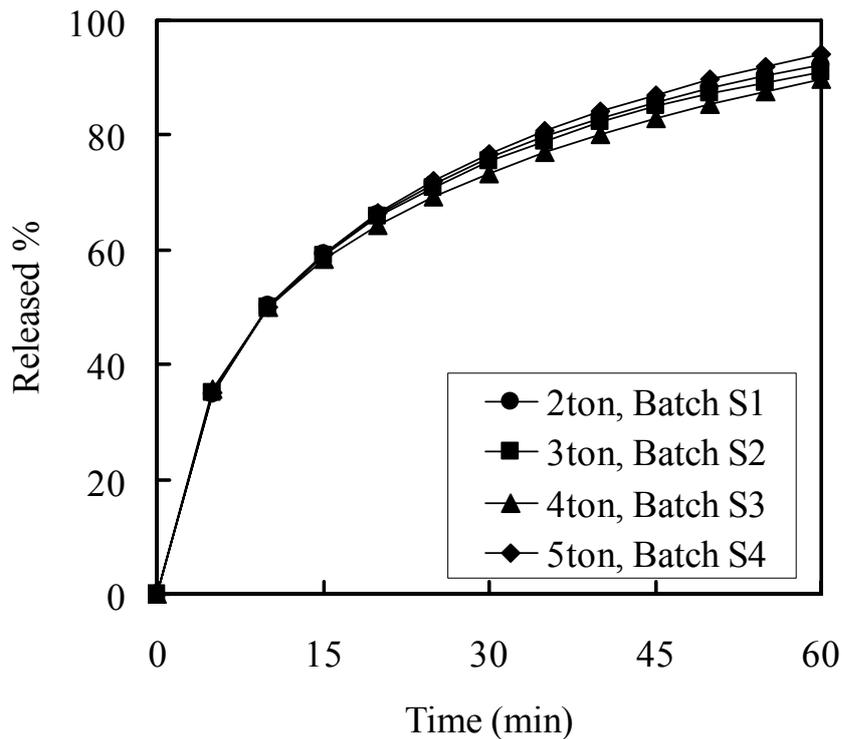


Fig.3 Effect of compression pressure on dissolution profiles of mefenamic acid from tablets. (●) 2 ton; (■) 3 ton; (▲) 4 ton; (◆) 5 ton.

以上のことから、スラッグ圧縮圧は顆粒物性(50%粒子径、顆粒強度および顆粒の溶出特性)に影響を及ぼす製造パラメーターとなることが明らかとなった。但し、本検討においては、錠剤の溶出特性にスラッグ打錠圧の影響はほとんど認められなかったことから、打錠工程は、顆粒物性の違いは均質化していることが示唆された。

第2節 打錠機ターンテーブル回転速度

ターンテーブル回転速度と50%粒子径および顆粒強度の関係を Fig. 4 に示した。50%粒子径はターンテーブル回転速度の影響を大きく受けなかったが、回転速度の増大と共に50%粒子径は低下する傾向があるものと考えられた。また、顆粒強度においてもターンテーブル回転速度の増加と共に大きな影響は受けなかったが、減少傾向を示すことが判明した。この50%粒子径および顆粒強度の減少傾向は、ターンテーブル回転速度の増加とともに、スラッグ打錠される際のスラッグ錠1錠あたりに使用される圧縮時間が減少し、スラッグ錠の圧密化の度合いが低下したためと推察される。但し、上記圧縮時間の差が大きくなかったため、著しい50%粒子径および顆粒強度の変化が認められ

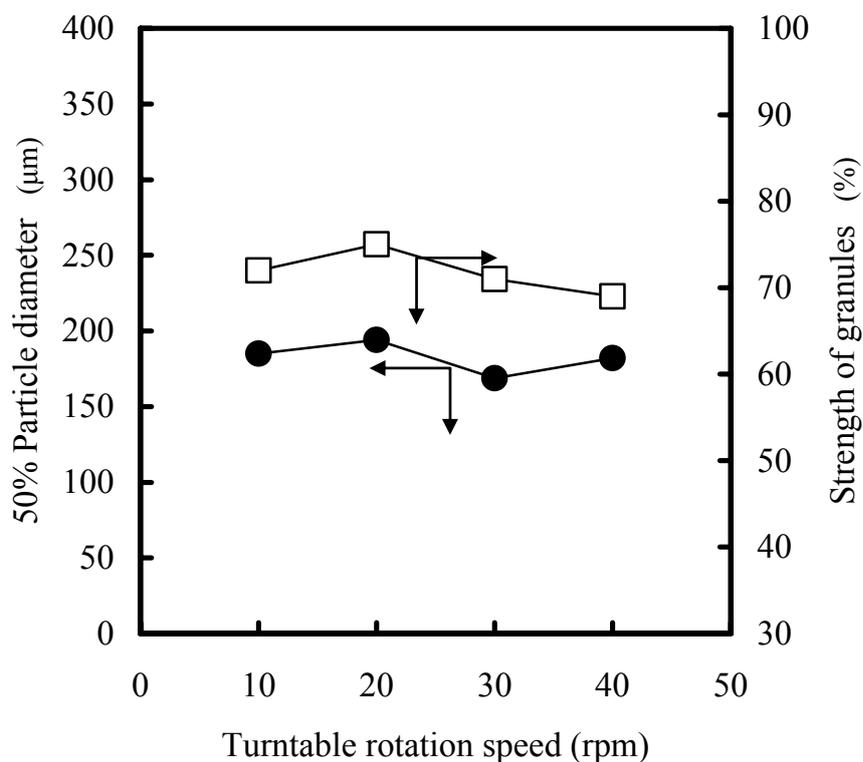


Fig.4 Effect of turntable rotation speed on 50% particle diameter and strength of granules. (●) 50% Particle diameter; (□) Strength of granules.

なかったものと考えられる。

次に、顆粒からのメフェナム酸の溶出特性を検証し、結果を Fig.5 に示した。いずれの条件により製した顆粒も溶出特性はほぼ同等であることが明らかとなった。これは、Fig.4 の結果にあるとおり、50%粒子径および顆粒強度に大きな変化が無かったことによるものと考えられる。

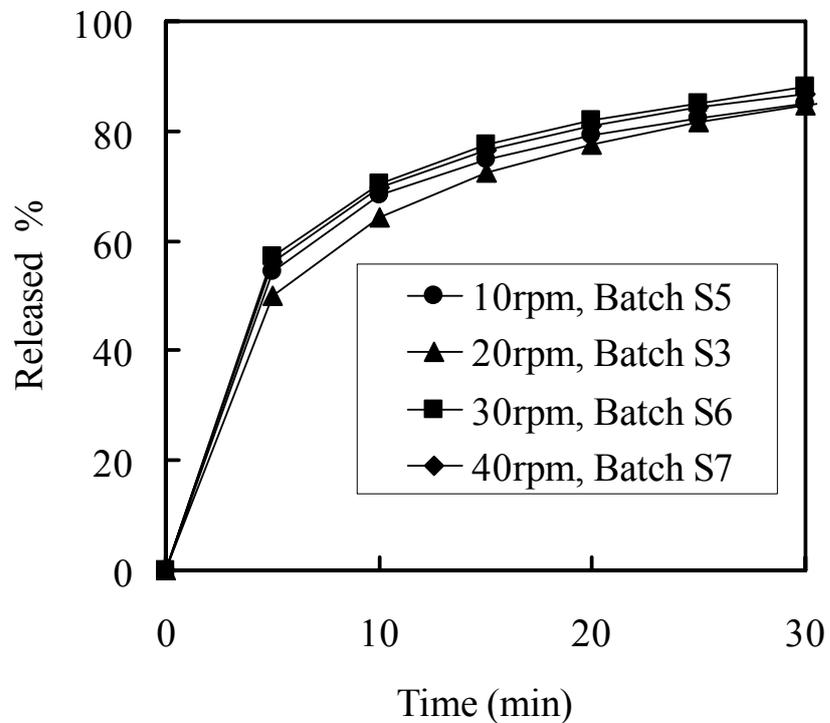


Fig.5 Effect of turntable rotation speed on dissolution profiles of mefenamic acid from granules. (●) 10 rpm; (▲) 20 rpm; (■) 30 rpm; (◆) 40rpm.

また、各製造条件にて得られた顆粒を用いて錠剤を調製し、錠剤の溶出特性を検証した結果を Fig.6 に示した。錠剤の溶出特性は顆粒の溶出特性と同様、製造条件の違いによる影響はほとんど認められなかった。

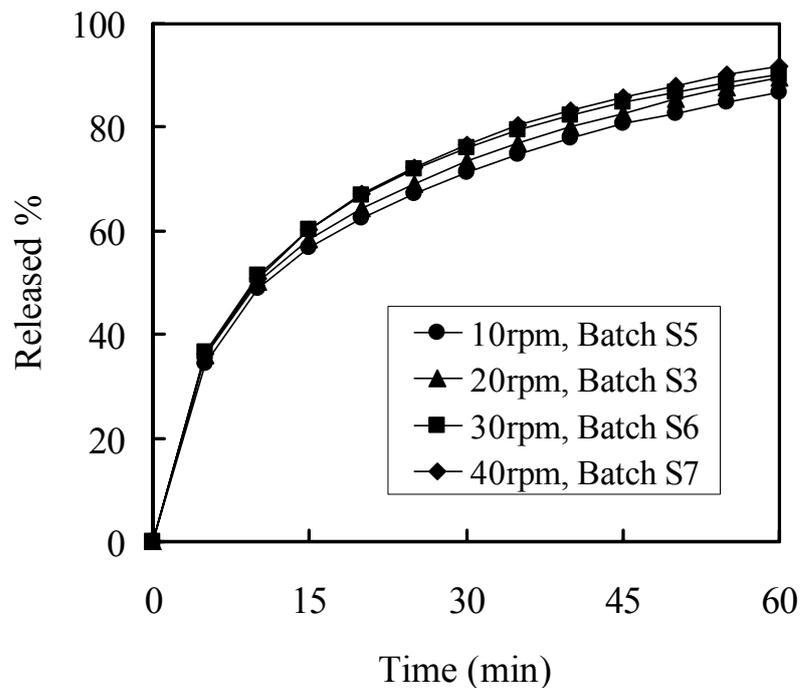


Fig.6 Effect of turntable rotation speed on dissolution profiles of mefenamic acid from tablets. (●) 10 rpm; (▲) 20 rpm; (■) 30 rpm; (◆) 40rpm.

以上より、ターンテーブル回転速度は顆粒物性(50%粒子径、顆粒強度および顆粒の溶出特性)および錠剤の溶出特性に大きな影響を及ぼさない製造パラメーターであることが示唆された。

第3節 整粒時のスクリーン径

整粒時のスクリーン径と50%粒子径および顆粒強度の関係を Fig. 7 に示した。50%粒子径はスクリーン径の影響を大きく受け、スクリーン径の増大と共に50%粒子径は増大した。一方、顆粒強度は、スクリーン径の増大と共に若干低下することが判明した。この顆粒強度の減少傾向は、スクリーン径1mmで整粒した場合に比して2mm、3mmで整粒した顆粒内に弱い顆粒強度を示す顆粒が多く存在したことによるものと考えられる。

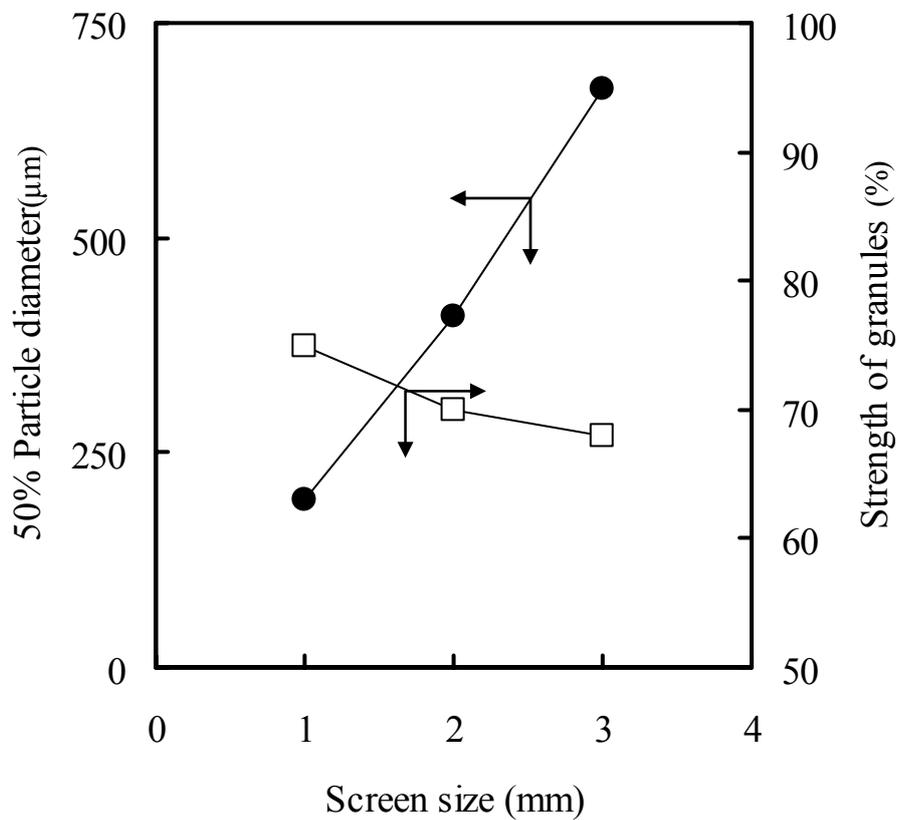


Fig.7 Effect of screen size on 50% particle diameter and strength of granules.

(●) 50% Particle diameter; (□) Strength of granules.

次に、顆粒からのメフェナム酸の溶出特性を検証した結果を Fig.8 に示した。いずれの条件により製した顆粒も溶出特性はほぼ同等であることが明らかとなった。これは、Fig.7 の結果にあるとおり、顆粒強度に大きな変化が無く、溶出試験中の顆粒の崩壊に大きな差が無かったことによるものと考えられた。

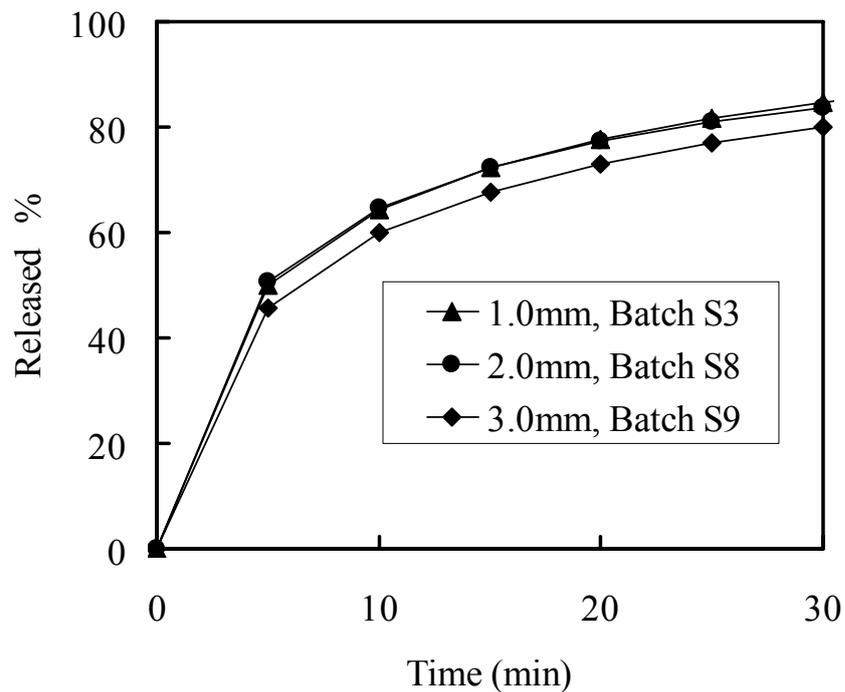


Fig.8 Effect of screen size on dissolution profiles of mefenamic acid from granules. (▲)1.0 mm; (●)2.0 mm; (◆)3.0 mm.

また、各製造条件にて得られた顆粒を用いて錠剤を調製し、錠剤の溶出特性を検証した結果を Fig.9 に示した。錠剤の溶出特性は顆粒の溶出特性と同様、製造条件の違いによる影響はほとんど認められなかった。

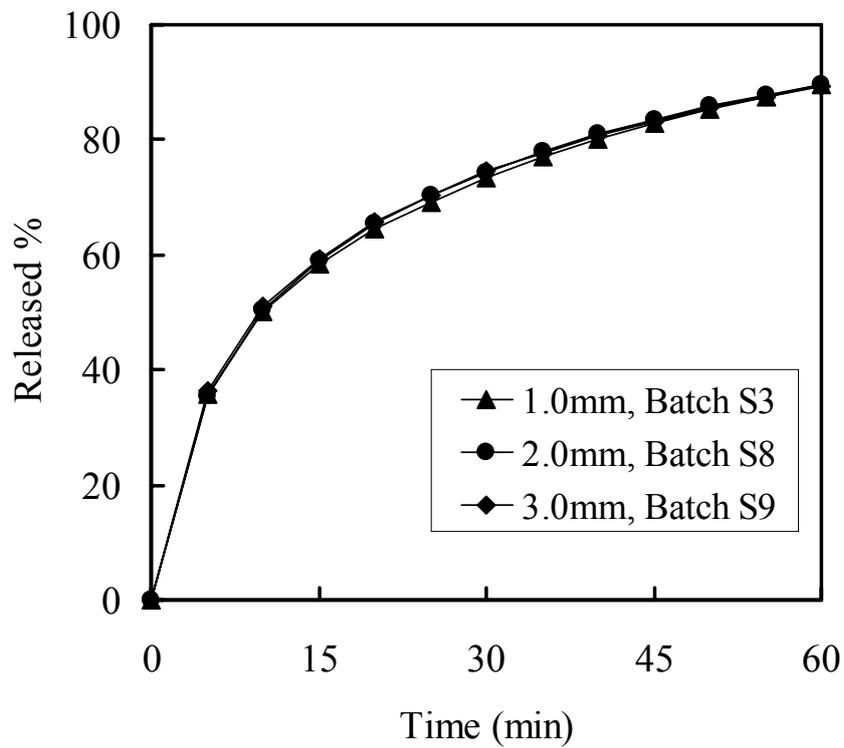


Fig.9 Effect of screen size on dissolution profiles of mefenamic acid from tablets. (▲) 1.0 mm; (●) 2.0 mm; (◆) 3.0 mm.

以上より、整粒時のスクリーン径は 50%粒子径には大きな影響を及ぼすが、顆粒強度、顆粒の溶出特性及び錠剤の溶出特性には影響を及ぼさない製造パラメーターであることが示唆された。

第4節 結論

本章では、乾式造粒(スラッグ法)における製造パラメーター(スラッグ圧縮圧、ターンテーブル回転速度、整粒時のスクリーン径)が顆粒物性(50%粒子径、顆粒強度および顆粒の溶出特性)および錠剤の溶出特性に及ぼす影響について検証した。以下に得られた知見を要約する。

1. スラッグ圧縮圧は 50%粒子径、顆粒強度および顆粒の溶出特性に強く影響を及ぼす製造パラメーターであり、スラッグ圧縮圧の増加に伴い、50%粒子径および顆粒強度が増加し、顆粒の溶出特性が低下することが判明した。
2. ターンテーブル回転速度は顆粒物性(50%粒子径、顆粒強度および顆粒の溶出特性)に大きな影響を及ぼさない製造パラメーターであることが判明した。
3. 整粒時のスクリーン径は50%粒子径には大きな影響を及ぼすが、顆粒強度および顆粒の溶出特性には影響を及ぼさない製造パラメーターであることが判明した。
4. いずれの検証した製造パラメーターにおいても、錠剤製造時の打錠工程により均質化され、錠剤の溶出特性は大きく変化しないことが判明した。

以上の結果から、乾式造粒(スラッグ法)においては、スラッグ圧縮圧が顆粒物性に大きく影響する製造パラメーターであることが示唆された。しかし、錠剤の溶出特性においてはすべての製造パラメーターにおいて、その影響がほとんど小さくなったことから、錠剤製造時の打錠工程は錠剤の溶出特性を均質化していることが示唆された。

第2章 ローラーコンパクターにおける製造パラメーターが顆粒物性および錠剤の溶出特性に及ぼす影響

スラッグ法と比較してローラーコンパクター法は、生産能力が大きい、製造パラメーターおよび粉体が圧縮される時間が制御できる、または圧縮時の滑沢剤配合率を抑制できるという利点があることが知られている[4,5]。これまでローラーコンパクター法による造粒に関して数多くの研究がなされ、製造パラメーターが粒子径等の顆粒物性や錠剤硬度等の錠剤物性に影響することが知られている[6-24]。最近の研究では、単発打錠機と同じ機構の圧縮シミュレーターを用いてローラーコンパクター法における圧縮成形物の物性を予測可能とした報告[25]、ローラーコンパクター法を用いて得られた顆粒の強度や粒度分布を、近赤外分光法にて非破壊的に予測できる報告[26]、ローラーコンパクター法で製した顆粒の大きさにより打錠性が変化する報告[27]等多岐に渡っており、汎用性の高い造粒法であるとともに様々な応用が期待される造粒法であることが伺える。

本章においては、ローラーコンパクター法における製造パラメーターが顆粒物性および錠剤の溶出特性に及ぼす影響について検討した結果を述べる。スラッグ法と同様に、ローラーコンパクター法における製造パラメーターを挙げ、それらが顆粒物性や錠剤の特性に及ぼす影響について考察した。

ローラーコンパクター法における製造パラメーターは、以下に挙げるとおりと考えられる。

- ・ ロール圧縮圧
- ・ ロール回転速度
- ・ フィードスクリュウ回転速度

- ・ ロール形状
- ・ ロール間隙
- ・ 圧縮時の粉体供給方向(垂直、水平、傾斜)

ローラーコンパクター法において主要な製造パラメーターはロール圧縮圧、ロール回転速度およびフィードスクリー回転速度であることが報告されている[28]。本検討においても検討する製造パラメーターは、上記 3 種とした。尚、これら製造パラメーターは、顆粒物性において、顆粒外観、安定性(含量)、崩壊・溶出特性、含量均一性、粒度別含量、粒度分布、流動性、顆粒強度、空隙率、顆粒表面状態、収率に影響する可能性が考えられる。また、錠剤物性においても、外観、安定性(含量)、崩壊・溶出特性、含量均一性、硬度、摩損度に影響する可能性が考えられる。

本検討における顆粒物性は、スラッグ法と同様、粒子径、顆粒強度、顆粒表面状態および、顆粒の溶出特性を評価した。また、その結果から製造パラメーターが各物性に及ぼす影響を検証した。さらに、顆粒の細孔分布を測定し、顆粒の圧密化について評価を加え、各条件にて製した顆粒を用いた錠剤の溶出特性も検証した。

第1節 ロール圧縮圧

ロール圧縮圧と50%粒子径および顆粒強度の関係を Fig. 10 に示した。ロール圧縮圧の増加と共に 50%粒子径および顆粒強度は増加することが判明し、顆粒の造粒および圧密化が進行していることが示唆された。

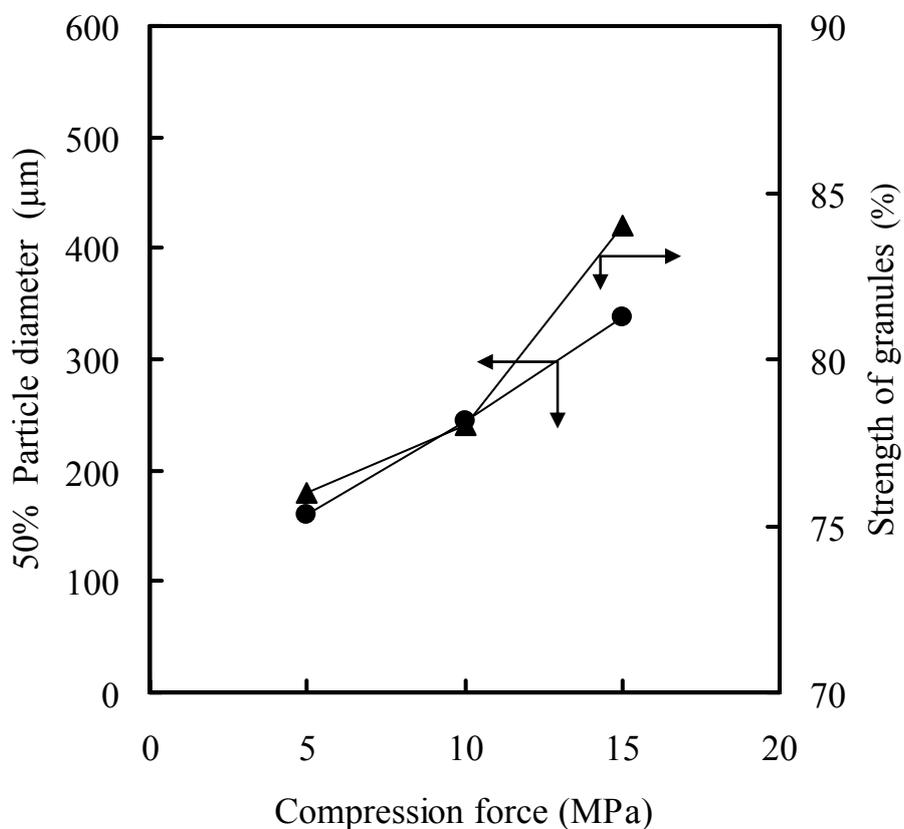


Fig.10 Effect of compression force on 50% particle diameter and strength of granules.

(●) 50% Particle diameter; (▲) Strength of granules.

次に、顆粒からのメフェナム酸の溶出特性を検証し、結果を Fig.11 に示した。ロール圧縮圧の増加に伴い、顆粒の溶出特性は低下する傾向を示した。D15(顆粒)は、

5MPa の場合、80.0%、10MPa の場合、66.6%、15MPa の場合 61.1%であり、ロール圧縮圧は D15(顆粒)に影響を及ぼす製造パラメーターであることが明らかとなった。これは、Fig.10 の結果にあるとおり、ロール圧縮圧の増大に伴い顆粒強度が増大したことから、溶出液中での顆粒の崩壊性が低下したことによるものと考えられる。

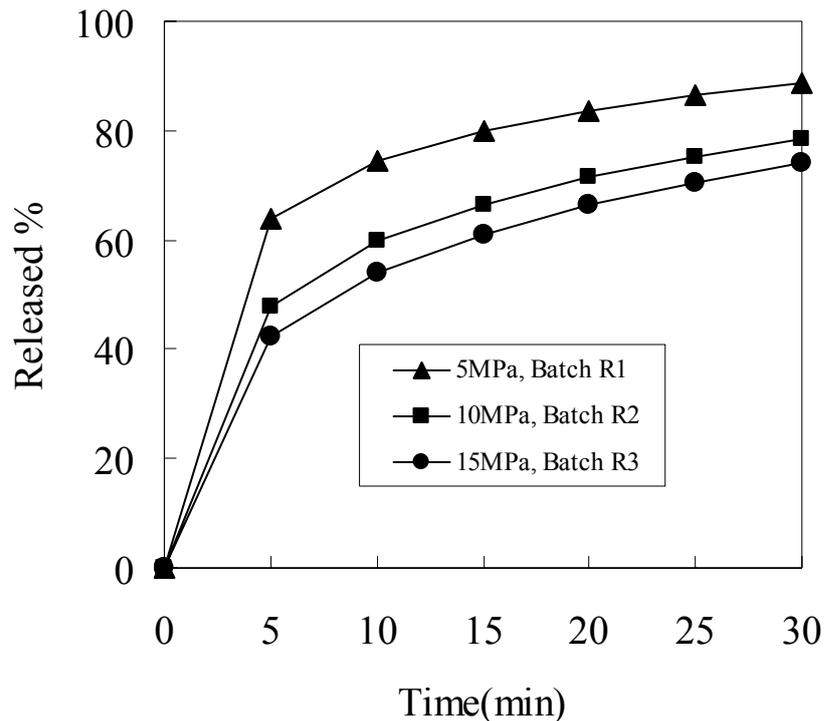


Fig.11 Effect of compression pressure on dissolution profiles of mefenamic acid from granules. (▲) 5 MPa; (■) 10 MPa; (●) 15 MPa.

また、各製造条件にて得られた顆粒を用いて錠剤を調製し、錠剤の溶出特性を検証した結果を Fig.12 に示した。顆粒の溶出特性と同様、ロール圧縮圧の増加に伴い、錠剤の溶出特性も低下する傾向を示した。15 分後の錠剤からのメフェナム酸溶出率(以後、D15(錠剤))は、5MPa の場合、64.7%、10MPa の場合、57.4%、15MPa の場合 50.3%であり、ロール圧縮圧は D15(錠剤)にも影響を及ぼす製造パラメーターであることが明らかとなった。しかし、スラッグ法の結果と同様、D15(顆粒)に比して D15(錠剤)は低下し

ていることが判明した。これは、圧縮された顆粒をさらに圧縮して錠剤にすることにより、錠剤を形成する顆粒がさらに圧密化され、錠剤の崩壊後に起きる顆粒の崩壊に時間を要したためと推察される。

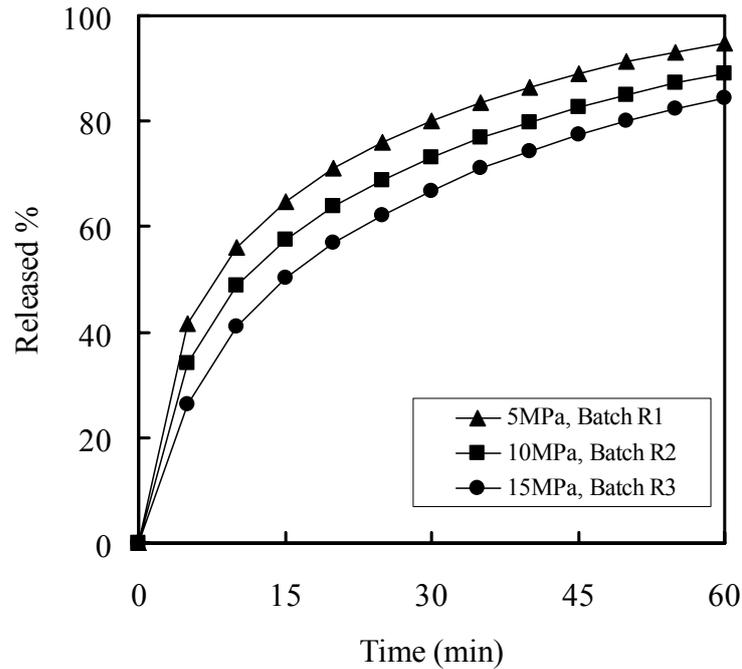


Fig.12 Effect of compression pressure on dissolution profiles of mefenamic acid from tablets. (▲) 5 MPa; (■) 10 MPa; (●) 15 MPa.

以上より、ロール圧縮圧は顆粒物性(50%粒子径、顆粒強度、顆粒の溶出特性)だけでなく、錠剤の溶出特性にも影響を及ぼす製造パラメーターであることが判明した。

第2節 ロール回転速度

ロール回転速度と50%粒子径および顆粒強度の関係を Fig. 13 に示した。ロール圧縮圧の増加に伴う、50%粒子径および顆粒強度の変化は認められず、ほぼ一定であった。これはロール回転速度によって粉体が圧縮される際、低回転速度においても十分に圧縮されており、粉体の圧密化の度合いに違いが無かったことが要因と推察された。

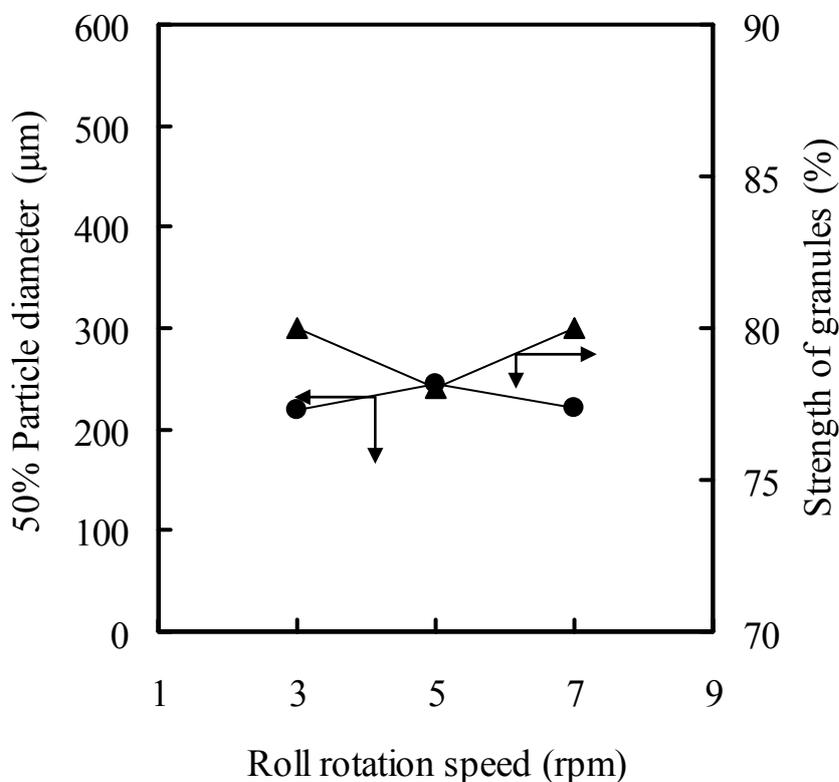


Fig.13 Effect of roll rotation speed on 50% particle diameter and strength of granules.

(●) 50% Particle diameter; (▲) Strength of granules.

次に、顆粒からのメフェナム酸の溶出特性を検証し、結果を Fig.14 に示した。ロール回転速度の増加に伴う溶出特性への影響はほとんど無いことが判明した。これは、

Fig.13 の結果にあるとおり、ほぼ同様の物性を示す顆粒が製造されたことによるものと考えられる。

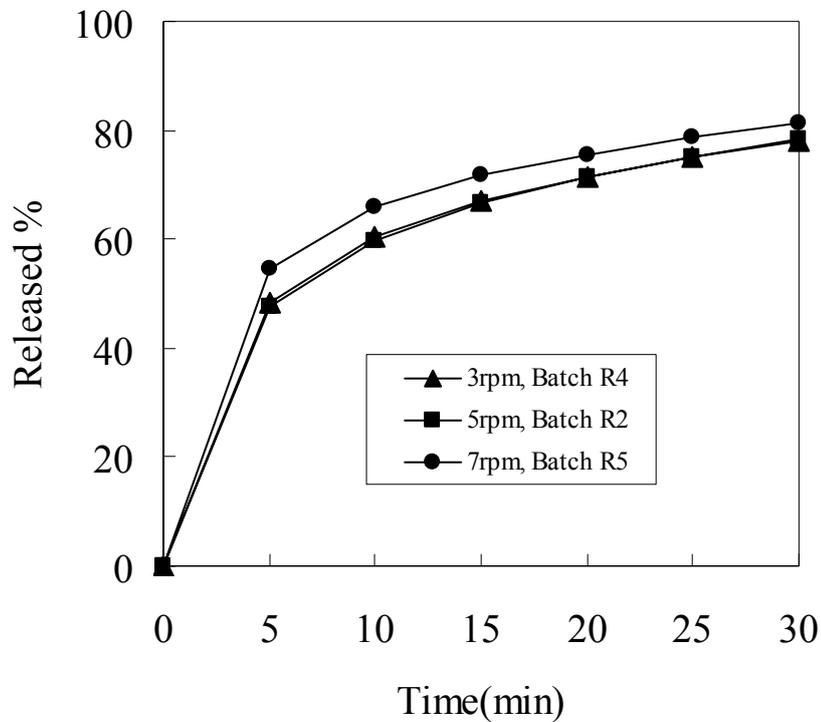


Fig.14 Effect of roll rotation speed on dissolution profiles of mefenamic acid

from granules. (▲)3 rpm; (■)5 rpm; (●)7 rpm.

また、各製造条件にて得られた顆粒を用いて錠剤を調製し、錠剤の溶出特性を検証した結果を Fig.15 に示した。錠剤の溶出特性も顆粒の溶出特性と同様、ロール回転速度による錠剤の溶出特性へ及ぼす影響は認められなかった。

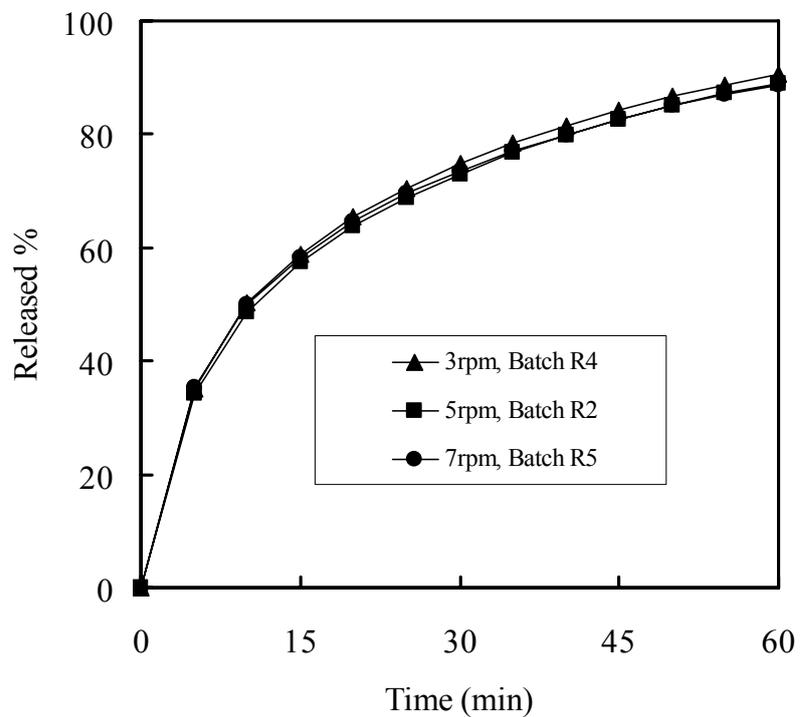


Fig.15 Effect of roll rotation speed on dissolution profiles of mefenamic acid

from tablets. (▲) 3 rpm; (■) 5 rpm; (●) 7 rpm.

以上より、ロール回転速度は顆粒物性(50%粒子径、顆粒強度、顆粒の溶出特性)および錠剤の溶出特性にも影響を及ぼし難い製造パラメーターであることが判明した。

第3節 フィードスクリー回転速度

フィードスクリー回転速度と50%粒子径および顆粒強度の関係を Fig. 16 に示した。フィードスクリー回転速度が6rpmから12rpmへ増加すると共に50%粒子径および顆粒強度は増加することが判明した。一方、18rpmでは、50%粒子径および顆粒強度は変化しないことが判明した。これは、ロールにより圧縮される際、ロールの上部に供給された粉体がオーバーフローしていることが観察されたことから、12rpm以上の速度では供給される粉体量がほぼ同じ程度になったことが要因と推察された。

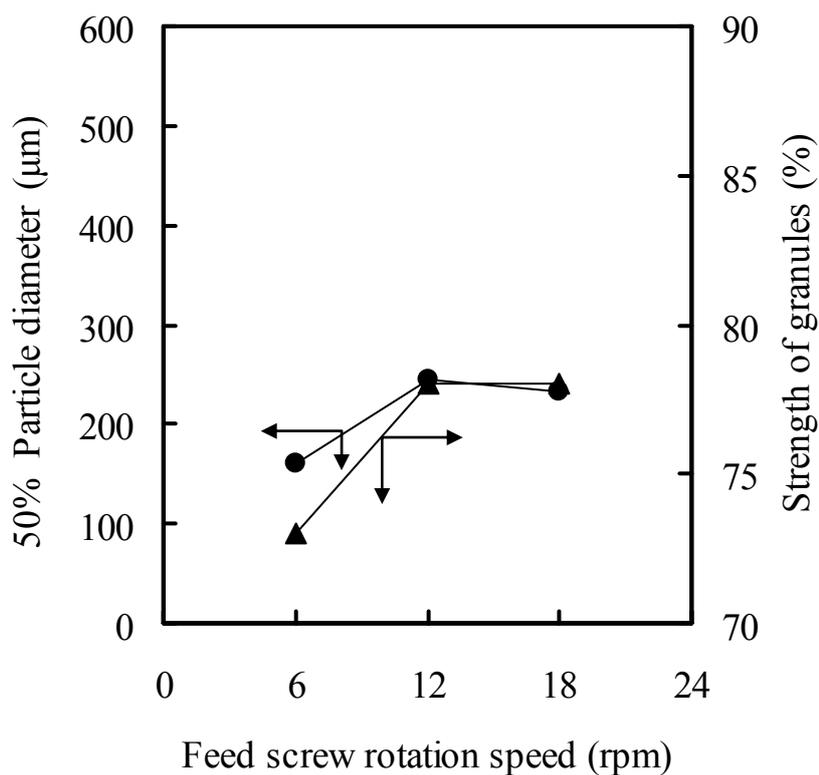


Fig.16 Effect of feed screw rotation speed on 50% particle diameter and strength of granules. (●) 50% Particle diameter; (▲) Strength of granules.

次に、顆粒からのメフェナム酸の溶出特性を検証し、結果を Fig.17 に示した。フィードスクリー回転速度が 6rpm から 12rpm へ増加するのに伴い、顆粒の溶出特性は低下することが判明した。D15(顆粒)は、6rpm の場合、78.3%、12rpm の場合 66.6%であり、フィードスクリー回転速度は D15(顆粒)に影響を及ぼす製造パラメーターであることが明らかとなった。これは、Fig.16 の結果にあるとおり、フィードスクリー回転速度の増大に伴い顆粒強度が増大したことから、溶出液中での崩壊性が低下したことによるものと考えられる。但し、12rpm から 18rpm への変化は、50%粒子径および顆粒強度が同等であったことから、顆粒の溶出特性に影響は及ぼさないことが明らかとなった。

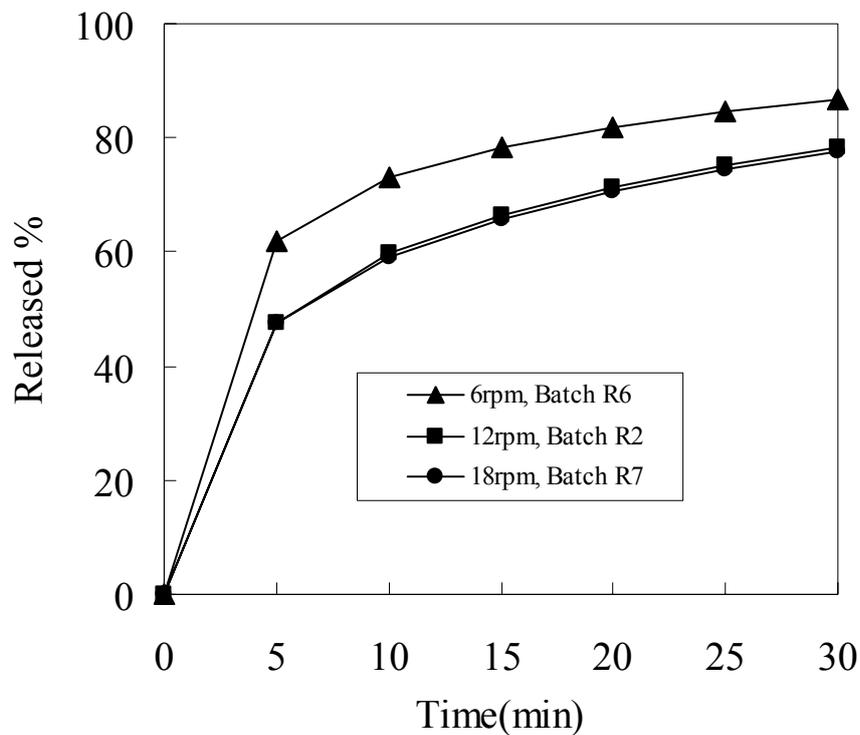


Fig.17 Effect of feed screw rotation speed on dissolution profiles of mefenamic acid from granules. (▲) 6 rpm; (■) 12 rpm; (●) 18 rpm.

また、各製造条件にて得られた顆粒を用いて錠剤を調製し、錠剤の溶出特性を検証した結果を Fig.18 に示した。顆粒の溶出特性と同様、フィードスクリー回転速度が

6rpm から 12rpm へ増加するのに伴い、錠剤の溶出特性も低下する傾向を示した。D15 (錠剤) は、6rpm の場合、71.8%、12rpm の場合 57.4%であり、フィードスクリー回転速度は D15(錠剤)にも影響を及ぼす製造パラメーターであることが明らかとなった。尚、ロール圧縮圧の場合と同様、D15(顆粒)に比して、D15(錠剤)は低下していることが判明した。

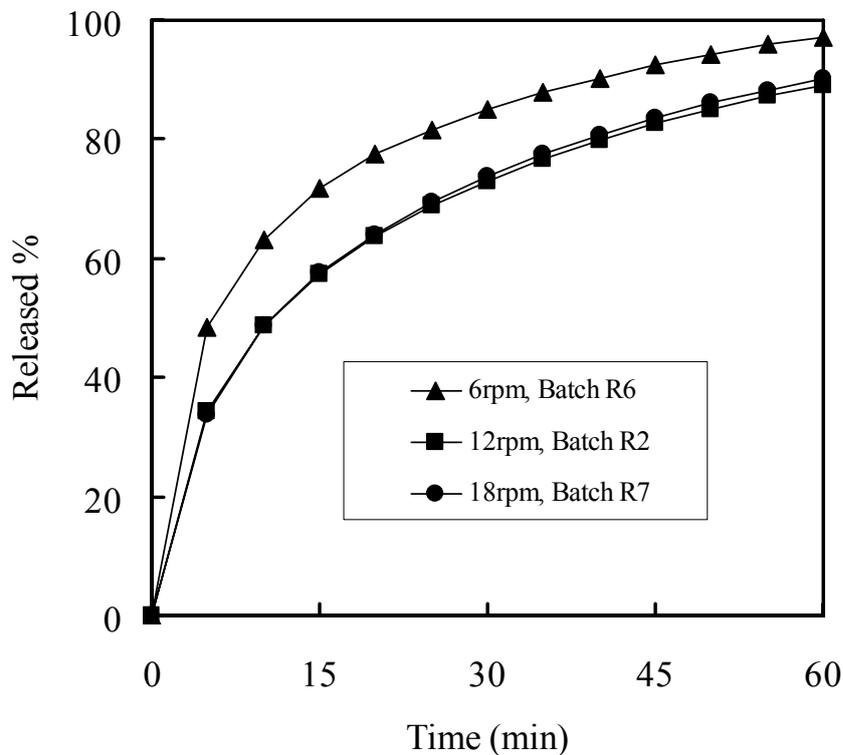


Fig.18 Effect of feed screw rotation speed on dissolution profiles of mefenamic acid from tablets. (▲)6 rpm; (■)12 rpm; (●)18 rpm.

以上より、フィードスクリー回転速度は低速域から中速域において顆粒物性(50%粒子径、顆粒強度、顆粒の溶出特性)だけでなく、錠剤の溶出特性にも影響を及ぼす製造パラメーターであることが判明した。

第4節 顆粒の圧密化評価(50%細孔径)

すべてのバッチにおける顆粒の50%細孔径を求め、50%粒子径との相関を確認した結果を Fig.19 に示した。50%粒子径、顆粒強度および顆粒の溶出特性に差が認められた顆粒においても、50%細孔径は約 0.5~1.0 μm 程度でほとんど変化が無いことが判明した。これは、細孔分布が顕著なピークを示さないブロードな分布を示したことから、ローラーコンパクターでの圧縮により配合されている添加剤成分が塑性変形する際、板状に延伸されたことによるものと推察される。以上より、50%細孔径は乾式造粒(ローラーコンパクター法)において、圧密状態を表す二次的パラメーターになり得ないことが示唆された。

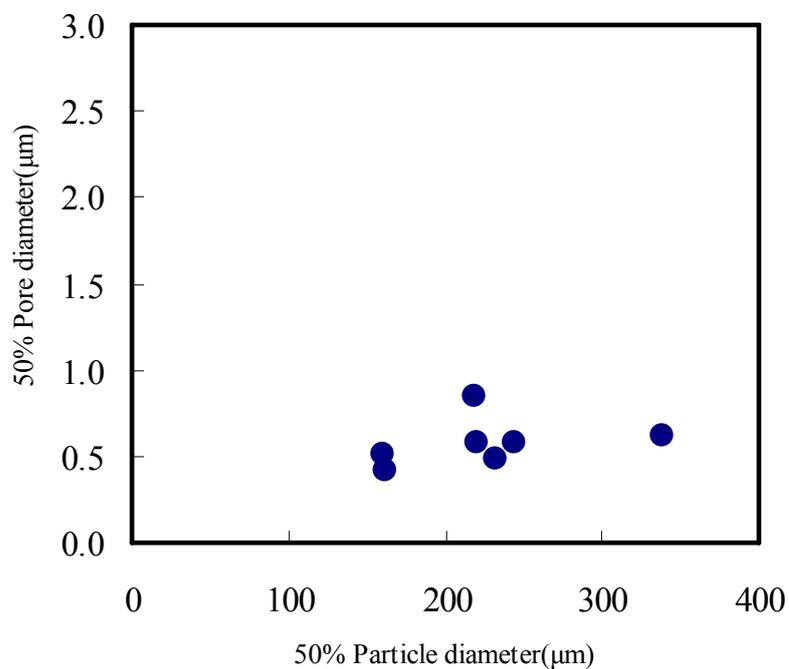


Fig.19 Correlation between 50% particle diameter and 50% pore diameter.

第5節 結論

本章では、乾式造粒(ローラーコンパクター法)における製造パラメーター(ロール圧縮圧、ロール回転速度、フィードスクリュー回転速度)が顆粒物性(50%粒子径、顆粒強度および顆粒の溶出特性)および錠剤の溶出特性に及ぼす影響について検証した。以下に得られた知見を要約する。

1. ロール圧縮圧は 50%粒子径、顆粒強度、顆粒および錠剤の溶出特性に影響を及ぼす製造パラメーターであり、ロール圧縮圧増加に伴い、50%粒子径および顆粒強度が増加し、顆粒および錠剤の溶出特性が低下することが判明した。
2. ロール回転速度は顆粒物性(50%粒子径、顆粒強度および顆粒の溶出特性)および錠剤の溶出特性に大きな影響を及ぼさない製造パラメーターであることが判明した。
3. フィードスクリュー回転速度は低速域から中速域において顆粒物性(50%粒子径、顆粒強度および顆粒の溶出特性)に影響を及ぼすことが判明した。高速域においては、顆粒物性および錠剤の溶出特性は中速域と同等であった。
4. 打錠工程により錠剤の溶出特性は顆粒の溶出特性よりも低下することが判明した。
5. 50%細孔径は本造粒法における顆粒の評価には適さないことが判明した。

以上の結果から、乾式造粒(ローラーコンパクター法)においては、ロール圧縮圧・フィードスクリュー回転速度が種々顆粒物性に大きく影響する製造パラメーターであることが示唆された。錠剤の溶出特性においては、打錠工程によるさらなる圧縮のため、製造パラメーターの錠剤に及ぼす影響を小さくしていることが示唆された。

第3章 乾式造粒法(スラッグ法およびローラーコンパクター法)の比較

第1章、第2章において異なる造粒法を検討し、造粒時の圧縮圧が顆粒物性及び錠剤の溶出特性に影響する製造パラメーターであることを明らかにした。これまでに、2つの異なる乾式造粒法を用いて難溶性薬物とヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)の1:1の混合末を圧縮造粒して徐放性顆粒を製し、その粒度分布は造粒法により異なるが、溶出性はほぼ同等であるという報告がある[29]。このように同じ造粒機構として分類されているスラッグ法とローラーコンパクター法においても、得られる顆粒物性へ及ぼす影響は異なることが予測される。

本章では、スラッグ法およびローラーコンパクター法で製した顆粒の物性(50%粒子径、顆粒強度)から、それらの関連性を検証、比較すると共に錠剤の溶出特性に影響する二次的パラメーターの特定を行なった。

第1節 顆粒物性

スラッグ法およびローラーコンパクター法により得られた顆粒の50%粒子径と顆粒強度の関係をFig.20に示した。いずれの造粒法においても50%粒子径と顆粒強度には正の相関関係が成立したが、ローラーコンパクター法はスラッグ法に比して、より広い50%粒子径範囲、および高い顆粒強度を示し、造粒法の違いにより直線回帰式の傾きおよび切片は異なることが明らかとなった。このことから、造粒法の違いは50%粒子径に及ぼす影響にも違いを生じさせることが示唆された。

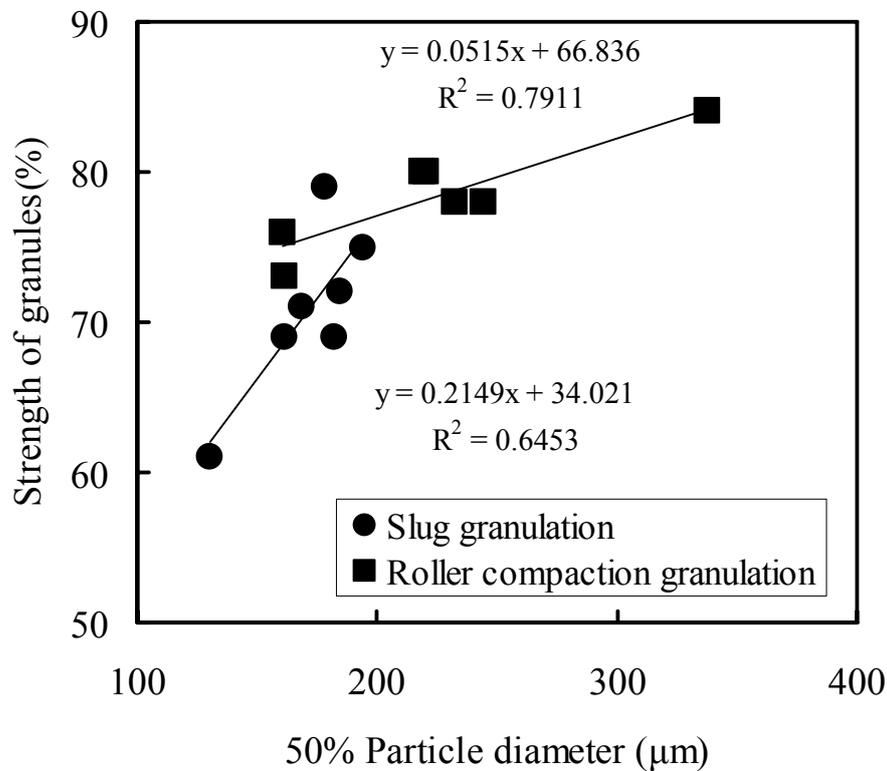


Fig.20 Correlation between 50% particle diameter and strength of granules.

一方、50%粒子径とD15(顆粒)の関係を Fig.21 に示した。50%粒子径とD15(顆粒)には負の相関関係が成立し、50%粒子径の増大に伴い、D15(顆粒)は低下することが判明した。さらに、この相関関係には造粒法の違いが認められなかった。これは、何れの造粒法においても混合末を圧縮し、それを破砕する工程は同じであり、圧縮時の原料間の付着メカニズムが同等であったためと推察される。

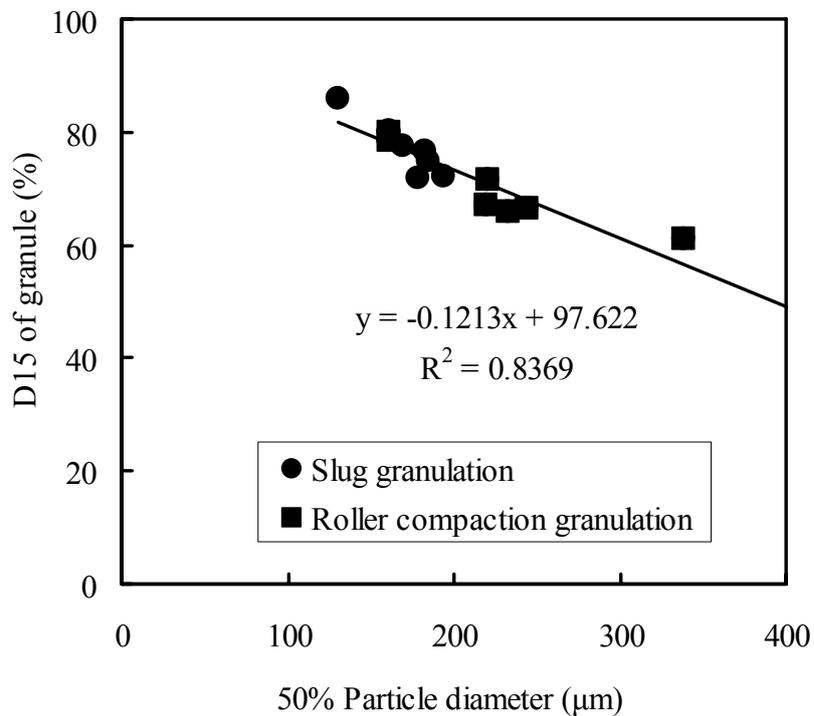


Fig.21 Correlation between 50% particle diameter and D15(granule).

以上より、50%粒子径と顆粒強度には相関関係が有り、造粒法の違いによりその相関は異なることが明らかとなった。また、顆粒の溶出特性は 50%粒子径を検証することにより予測することが出来ることが示唆され、50%粒子径は顆粒の溶出特性を表す二次的パラメーターとなり得ることが明らかとなった。Fig.20 および Fig.21 の結果より、間接的に顆粒強度も顆粒の溶出特性を表す二次的パラメーターとなり得ることが示唆された。

第2節 錠剤の溶出特性

50%粒子径とD15(錠剤)の関係をFig.22に示した。50%粒子径とD15(錠剤)には負の相関関係が成立し、50%粒子径の増大に伴い、D15(錠剤)は低下した。また、造粒法の違いによる影響は受けず、Fig.21に示した50%粒子径とD15(顆粒)の関係と同様の関係を示すことが判明した。しかし、直線回帰式における相関係数は明らかに50%粒子径とD15(顆粒)の場合に比して小さく、D15(錠剤)は、打錠工程により溶出特性が均質化されていることが明らかとなった。

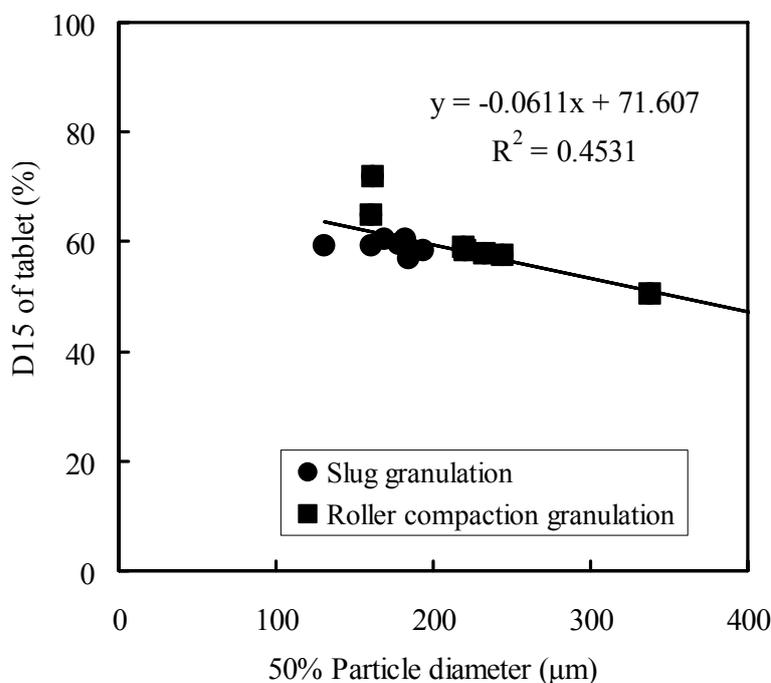


Fig.22 Correlation between 50% particle diameter and D15(tablets).

以上より、50%粒子径を検証することにより錠剤の溶出特性を概ね予測することが出来ることが示唆され、50%粒子径は顆粒の溶出特性を表す二次的パラメーターとなり得ることが判明した。しかし、打錠工程により錠剤からの溶出特性が均質化され、ほぼ一定の値(約 60%)を示すことが明らかとなった。

第3節 結論

本章では、乾式造粒の造粒方法(スラッグ法およびローラーコンパクター法)の違いを顆粒特性および錠剤の溶出特性の観点から検証した。以下に得られた知見を要約する。

1. 50%粒子径と顆粒強度には相関関係が有り、造粒法の違いによりその相関は異なることが明らかとなった。
2. 顆粒の溶出特性は 50%粒子径を検証することにより予測することが出来た。
3. 1.及び 2.の結果より、顆粒強度も顆粒の溶出特性を表す二次的パラメーターとなり得ることが示唆された。
4. 錠剤の溶出特性は概ね 50%粒子径を検証することにより予測することが出来ることが示唆され、50%粒子径は顆粒の溶出特性を表す二次的パラメーターとなり得ることが判明したが、打錠工程による錠剤からの溶出特性が均質化され、ほぼ一定の値を示すことが明らかとなった。

以上の結果から、乾式造粒(スラッグ法およびローラーコンパクター法)においては、50%粒子径(または顆粒強度)が顆粒および錠剤の溶出特性を視点においた場合の顆粒の造粒状態をよく表す二次的パラメーターであることが示唆された。錠剤の溶出特性においては、打錠工程によるさらなる圧縮のため、顆粒の溶出特性より製造パラメーターが及ぼす影響は小さくなっていた。

第1部 総括

第一部では、乾式造粒(スラッグ法)および乾式造粒(ローラーコンパクター法)における製造パラメーター(スラッグ法:スラッグ圧縮圧、ターンテーブル回転速度、整粒時のスクリーン径、ローラーコンパクター法:ロール圧縮圧、ロール回転速度、フィードスクリーパー回転速度)が顆粒物性(50%粒子径、顆粒強度および顆粒の溶出特性)および錠剤の溶出特性に及ぼす影響について検証した。さらに、スラッグ法およびローラーコンパクター法の比較を行い、錠剤の溶出特性に及ぼす二次的パラメーターの特定を試みた。

乾式造粒(スラッグ法)においては、スラッグ圧縮圧が顆粒物性に大きく影響する製造パラメーターであることが示唆された。しかし、錠剤の溶出特性においてはすべての製造パラメーターにおいて、その影響がほとんど無かったことから、錠剤製造時の打錠工程は製造パラメーターの錠剤に及ぼす影響を小さくしていることが示唆された。一方、乾式造粒(ローラーコンパクター法)においては、ロール圧縮圧・フィードスクリーパー回転速度が種々顆粒物性に大きく影響する製造パラメーターであることが示唆された。錠剤の溶出特性においては、打錠工程によるさらなる圧縮のため、顆粒の溶出特性より錠剤製造時の打錠工程は製造パラメーターの錠剤に及ぼす影響を小さくしていることが示唆された。

乾式造粒(スラッグ法およびローラーコンパクター法)においては、顆粒および錠剤の溶出特性が、50%粒子径(または顆粒強度)と関連し、溶出特性を視点においた場合の顆粒の造粒状態をよく表す二次的パラメーターであることが明らかとなった。

第 2 部 湿式高速攪拌造粒法の製造パラメーターが顆粒物性 および錠剤の溶出特性に及ぼす影響

湿式高速攪拌造粒法においては、古くから様々な視点で研究がなされてきた。これらの研究は大別して 3 つの分野がある。1 つ目の分野として、造粒時の顆粒の成長メカニズムに関する報告である。これらの報告によると、顆粒の成長は原料の凝集・付着による大きな核粒子を形成した後、破碎と合一を繰り返して小さな核粒子を形成することが知られている[30-37]。2 つ目の分野は、スケールアップに関する報告である。スケールアップに関する報告の 1 例として、造粒機のインペラ回転速度、インペラの回転直径および重力加速度から求めるフルード数を小スケールと大スケールの機器で同じ値となるよう条件設定することにより、製造される顆粒の粒度分布や造粒中の製品温度、造粒機にかかる消費電力等が同じになり、スケールアップが容易になることが知られている[38]。その他、インペラ回転距離および混合末に対する結合剤添加割合を同じにした場合[39]や、インペラの消費電力を同じにした場合[40,41]にも、顆粒物性がスケールアップ前後で同等となるという報告もある。3 つ目の分野として、造粒工程の製造パラメーターが顆粒物性に及ぼす影響に関する報告がある。この分野では、製造パラメーターが顆粒の粒度分布、比表面積、空隙率および細孔径などの顆粒物性に影響し、その影響は打錠品の物理的特性にも影響することが報告されている[42-48]。

第 2 部においては、湿式高速攪拌造粒法における製造パラメーターが顆粒物性および錠剤の溶出特性に及ぼす影響について検討した。また、顆粒物性を比較するために、X 線 CT による非破壊的な顆粒内部空隙の可視化を試みた。さらに、顆粒物性と錠剤の溶出特性の関連性について統計的手法を用いた考察も実施し、錠剤の溶出特性に及ぼす二次的パラメーターの特定を試みた。

第1章 製造パラメーターが顆粒物性および錠剤の溶出特性に及ぼす影響

本章においては、湿式高速攪拌造粒法における製造パラメーターが顆粒物性および錠剤の溶出特性に及ぼす影響について検討した結果を述べる。まず初めに湿式高速攪拌造粒法における製造パラメーターを挙げ、それらが顆粒物性や錠剤の特性に及ぼす影響について考察した。

湿式高速攪拌造粒法の製造パラメーターは以下に挙げるとおりと考えられる。

- ・ 仕込量
- ・ 結合液添加量・種類
- ・ 結合液添加方法
- ・ 結合液添加速度
- ・ インペラ(ブレード)回転速度
- ・ クロススクリュウ回転速度
- ・ 練合(攪拌)時間

本検討においては、処方、仕込量、結合液種類、結合液添加方法、結合液添加速度、クロススクリュウ回転速度は一定であるため、検討する製造パラメーターは結合液添加量(本論文においては水を結合液として用い、水添加量と記載する)、インペラ回転速度、練合時間とした。尚、検討する製造パラメーターは、顆粒物性において、顆粒外観、安定性(含量)、崩壊・溶出特性、含量均一性、粒度別含量、粒度分布、流動性、顆粒強度、空隙率、顆粒表面状態、収率、水分に影響する可能性が考えられる。また、錠剤物性においては、外観、安定性(含量)、崩壊・溶出特性、含量均一性、硬度、摩

損度に影響する可能性が考えられる。本検討における顆粒物性は、一般的に評価に用いられる粒子径、顆粒表面状態を評価した。

また、顆粒の練合状態を評価するために、水銀ポロシメーターを用いた顆粒の細孔分布、細孔径を測定している研究報告が数多くある[42,44,45,46]。これらの報告によると、顆粒が強い条件で造粒された場合、細孔径の減少が認められ、顆粒が圧密化されていることが明らかとなっている。また、近年の科学技術の発達により、医療分野で汎用されてきた X 線 CT も製剤分野に用いられるようになってきている。これまでに、顆粒や錠剤の内部状態を非破壊的に観察するために X 線 CT を用いた事例が報告されている[48,50-52]。そこで、本検討においても、細孔分布および X 線 CT による顆粒内部空隙を評価し、顆粒の圧密状態に関して考察を加えた。

第1節 水添加量

水添加量と50%粒子径の関係を Fig.23 に示した。水添加量が 30%、40%、50%の場合、50%粒子径はそれぞれ 86 μm 、180 μm 、290 μm となり、水添加量の増大に伴い、50%粒子径も増大することが明らかとなった。

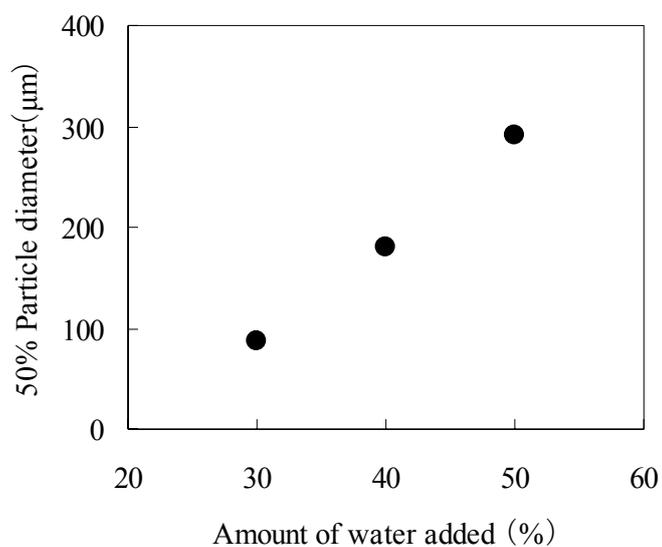


Fig. 23 Effect of amount of water added on 50% particle diameter.

次に、得られた顆粒の外観を電子顕微鏡にて観察した結果を Fig.24 に示した。水添加量の増大に伴う、顆粒表面状態の変化は認められず、どの条件においてもほぼ同様な顆粒外観を示した。

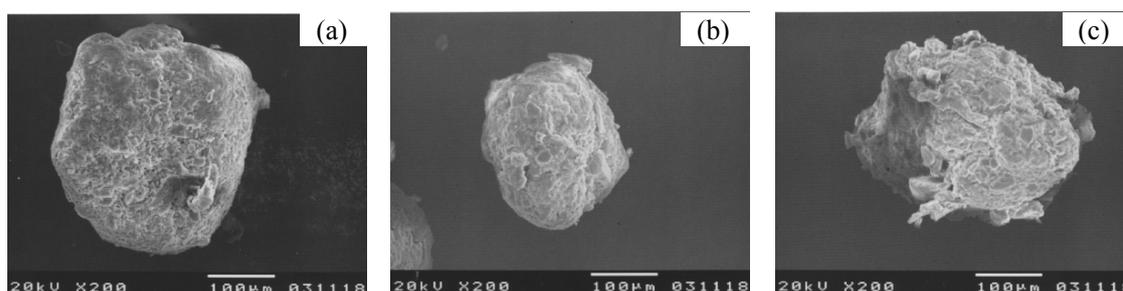


Fig. 24 Scanning electron microphotograph of granules manufactured in various condition.(a) Amount of water added, 30%; impeller rotation speed 600 rpm; kneading time, 6 min, (b) Amount of water added, 40%; impeller rotation speed, 600 rpm; kneading time, 6 min, (c) Amount of water added, 50%; impeller rotation speed, 600 rpm; kneading time, 6 min.

水添加量が異なる条件で製した顆粒の細孔分布を Fig.25 に示した。また、Fig.25 の結果より、各条件における 50%細孔径を算出し、Fig.26 に示した。水添加量の増大に伴い、細孔分布は小さい細孔径を示す方向にシフトし、50%細孔径は小さくなることが判明した。このことから、水添加量の増大に伴い、顆粒は添加剤同士が密に結合している状態を形成(圧密化)したことが示唆された。本検討において顆粒を形成するメカニズムとして、添加された水により混合末中に配合されている乳糖やヒドロキシプロピルセルロースが一部溶解し、原料粒子間を結合させていることが考えられる。水添加量の増大に伴う顆粒の細孔分布の小さい方へのシフトおよび 50%細孔径の低下(圧密化の上昇)は、添加された水が多いほど、乳糖やヒドロキシプロピルセルロースの溶解量が増し、より密接に原料粒子間を結合させることが要因と考えられる。

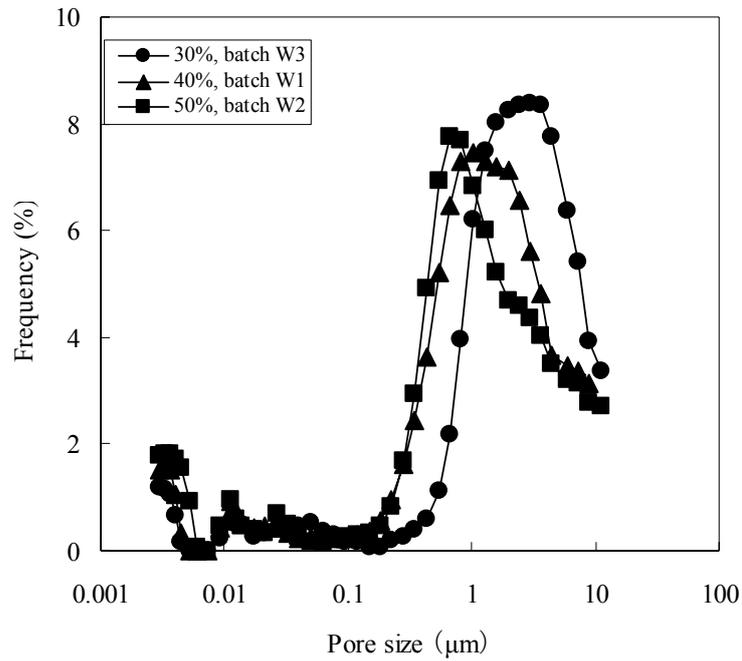


Fig. 25 Effect of amount of water added on pore size distribution of granules.

(●) amount water added 30%; (▲) amount water added 40%; (■) amount water added 50%.

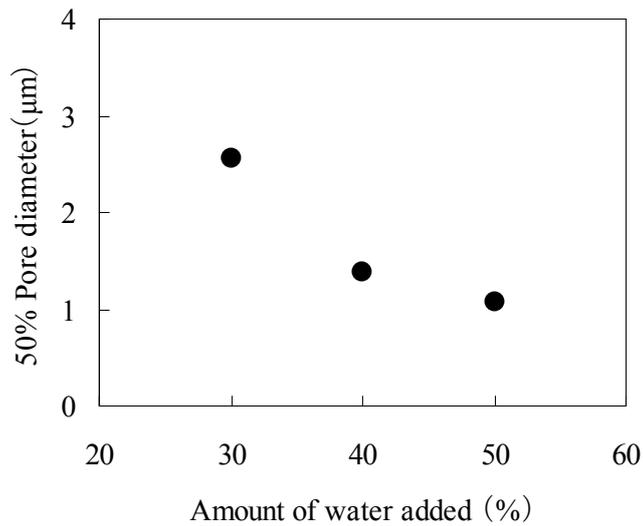


Fig. 26 Effect of amount of water added on 50% pore diameter.

次に、水添加量の異なる条件で製した顆粒を用いた錠剤の溶出特性を Fig.27 に示した。水添加量の増大に伴い、錠剤の溶出特性は著しく低下することが明らかとなった。尚、この溶出特性から水添加量と 15 分後の溶出率(以降、D15)の関係を Fig.28 に示した。水添加量が 30%、40%、50%の場合、それぞれ 99.6%、58.1%、13.9%となった。これらのことから、水添加量は錠剤の溶出特性に影響を及ぼす製造パラメーターであることが示唆された。これらの水添加量増加に伴う錠剤の溶出特性の低下は、50%細孔径の低下に伴い錠剤内部および錠剤を形成した顆粒の内部への溶出液の浸透速度が低下したためと推察される。

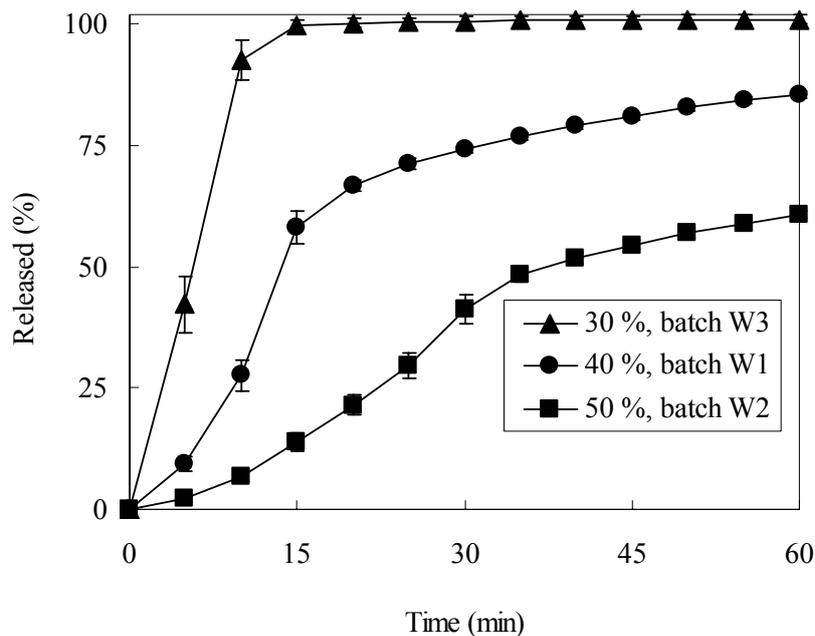


Fig. 27 Effect of amount of water added on pore size distribution of granules.

(▲) Amount water added 30%; (●) Amount water added 40%; (■) Amount water added 50%.

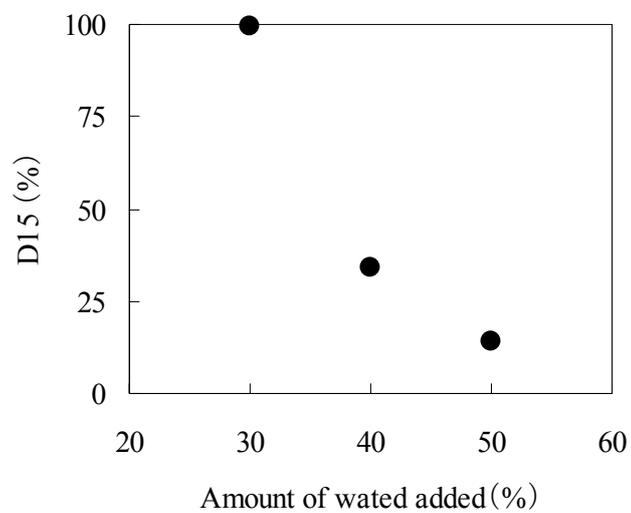


Fig. 28 Effect of amount of water added on D15.

以上より、水添加量は 50%粒子径、細孔分布および 50%細孔径に大きく影響する製造パラメーターであることが判明した。しかし、顆粒の外観には影響を及ぼさないことも明らかとなった。

第2節 インペラ回転速度

インペラ回転速度と 50%粒子径の関係を Fig.29 に示した。インペラ回転速度が 100rpm から 1130rpm まで増加させたが、50%粒子径はほぼ 160 μm で一定となり、インペラ回転速度の増加に伴う 50%粒子径の増大は認められなかった。Vonk らは、顆粒が成長する際に、核粒子の形成、核粒子の成長および成長した粒子の破碎と合一の繰り返しが起きることを示唆している[30]。この事象から、本検討においてもインペラ回転速度の増加と共に顆粒同士の衝突およびチョッパーによる解砕も増大し、粒子径の成長と破碎が繰り返されたことにより、50%粒子径は増大しなかったものと考えられる。

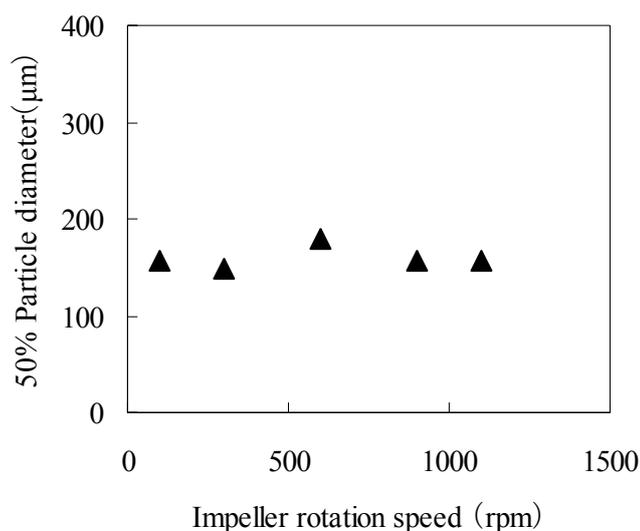


Fig. 29 Effect of impeller rotation speed on 50% particle diameter.

次に、得られた顆粒の外観を電子顕微鏡にて観察した結果を Fig.30 に示した。インペラ回転速度条件の違いにより、顆粒表面状態は異なっていることが判明した。特に、低速である 100rpm で造粒した場合、配合された添加剤の原型をそのままとどめた形で顆粒を形成しているのに対し、中速、高速である 600rpm や 1130rpm で造粒した場合は、

顆粒の表面が滑らかになっていることが判明した。これは、インペラ回転速度の増大と共に湿顆粒同士や湿顆粒と造粒機との摩擦により、顆粒表面が削剥されたためと考えられた。

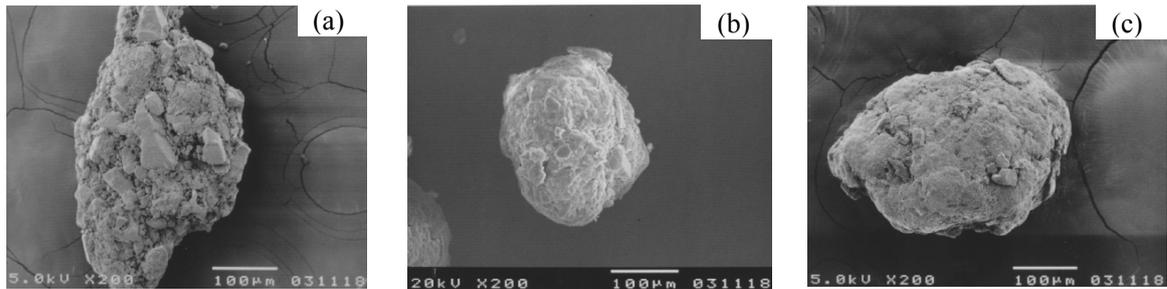


Fig. 30 Scanning electron microphotograph of granules manufactured in various condition. (a) Amount of water added, 40%; impeller rotation speed 100 rpm; kneading time, 6 min, (b) Amount of water added, 40%; impeller rotation speed, 600 rpm; kneading time, 6 min, (c) Amount of water added, 40%; impeller rotation speed, 1130 rpm; kneading time, 6 min.

インペラ回転速度が異なる条件で製した顆粒の細孔分布を Fig.31 に示した。また、Fig.31 の結果より、各条件における50%細孔径を算出し、Fig.32 に示した。インペラ回転速度の増大に伴い、細孔分布は小さい細孔径を示す方向にシフトし、50%細孔径は小さくなることが判明した。このことから、インペラ回転速度の増大に伴い、顆粒は添加剤同士が密に結合している状態を形成(圧密化)したことが示唆された。

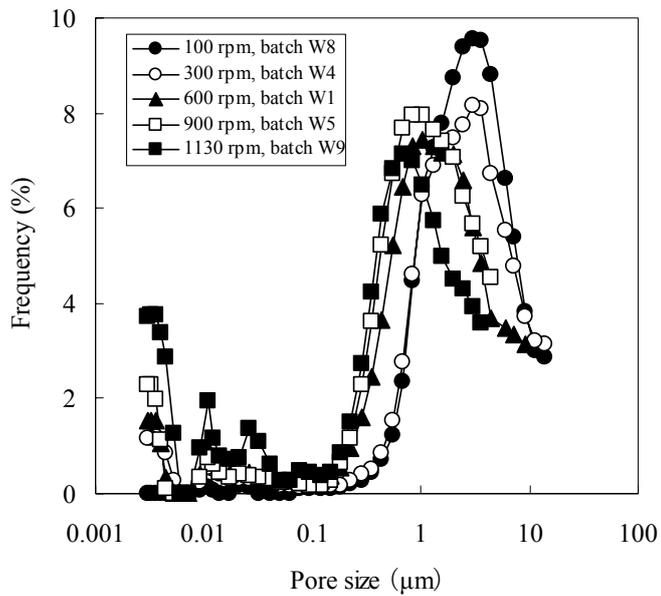


Fig. 31 Effect of impeller rotation speed on pore size distribution of granules.

(●) Impeller rotation speed 100rpm; (○) Impeller rotation speed 300rpm; (▲) Impeller rotation speed 600rpm; (□) Impeller rotation speed 900rpm; (■) Impeller rotation speed 1130rpm.

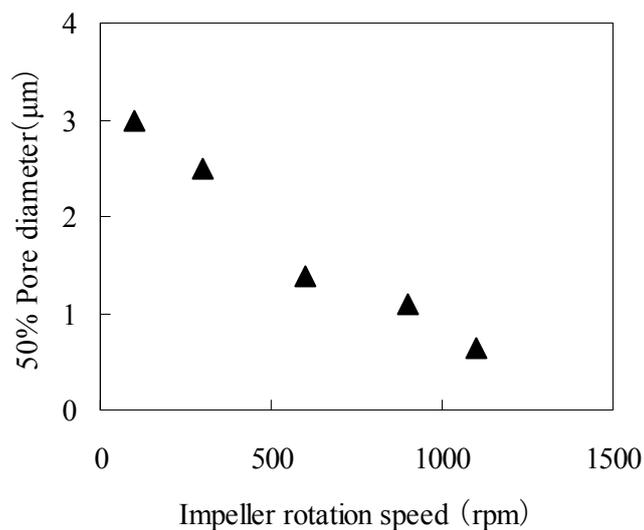


Fig. 32 Effect of impeller rotation speed on 50% pore diameter.

さらに、インペラ回転速度の異なる顆粒の X 線 CT 画像を Fig.33 に示した。細孔分布および 50%細孔径の結果が示したとおり、インペラ回転数の増大に伴い顆粒内の空隙は減少していることが明らかとなった。また、これらの顆粒の空隙率をハーマンズ法にて算出したところ、100rpm では 41%、1130rpm では 17%であったことから、有意に空隙率が減少し、顆粒の圧密化が進行していることが示唆された。

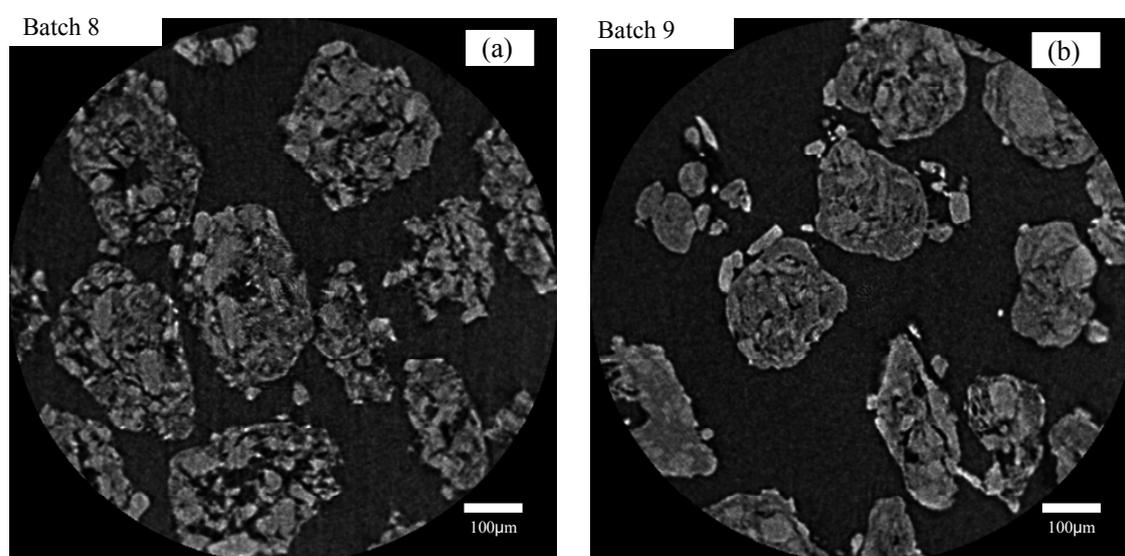


Fig. 33 X-ray CT photograph of granules.

(a) Impeller rotation speed 100rpm; (b) Impeller rotation speed 1130rpm.

次に、インペラ回転速度の異なる条件で製した顆粒を用いた錠剤の溶出特性を Fig.34 に示した。インペラ回転速度の増大に伴い、錠剤の溶出特性は著しく低下することが明らかとなった。尚、この溶出特性から求められる D15 とインペラ回転速度との関係を Fig.35 に示した。インペラ回転速度が 100rpm から 1130rpm へ増加させた場合、D15 は 75.8%から 27.2%まで低下した。このことから、インペラ回転速度も錠剤の溶出特性に影響を及ぼす製造パラメーターであることが示唆された。このインペラ回転速度増加に伴う錠剤の溶出特性の低下は、水添加量の場合と同様、50%細孔径の低下に伴い錠剤

内部および錠剤を形成した顆粒の内部への溶出液の浸透速度が低下したためと推察される。

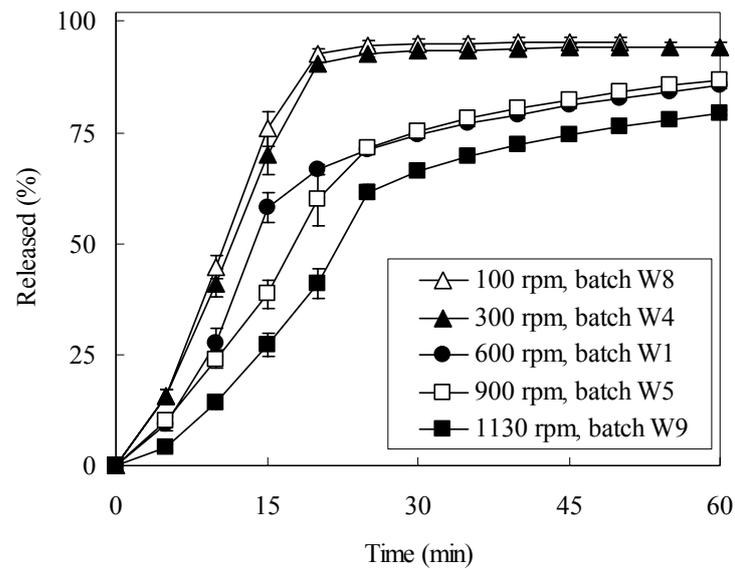


Fig. 34 Effect of impeller rotation speed on pore size distribution of granules.

(Δ) Impeller rotation speed 100rpm; (\blacktriangle) Impeller rotation speed 300rpm; (\bullet) Impeller rotation speed 600rpm; (\square) Impeller rotation speed 900rpm; (\blacksquare) Impeller rotation speed 1130rpm.

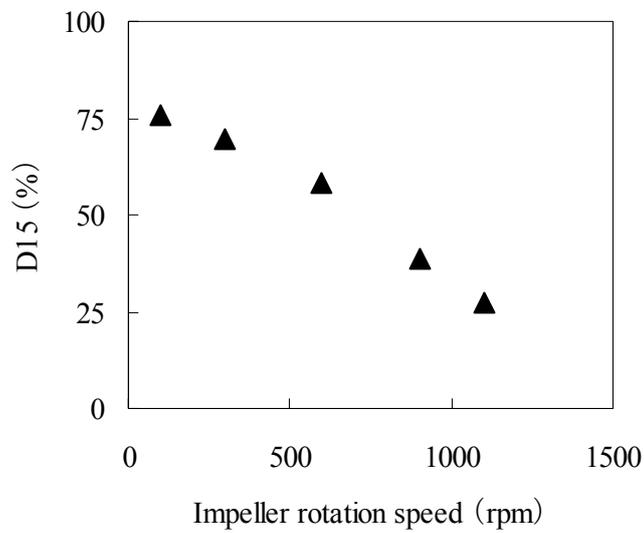


Fig. 35 Effect of impeller rotation speed on D15.

以上より、インペラ回転速度は顆粒の外観、細孔分布、50%細孔径および X 線 CT による顆粒内部空隙に影響する製造パラメーターであることが判明した。しかし、50%粒子径には影響を及ぼさないことも明らかとなった。

第3節 練合時間

練合時間と 50%粒子径の関係を Fig.36 に示した。練合時間が 1 分から 18 分まで増加させた場合、50%粒子径は 143 μm から 197 μm まで緩やかに上昇傾向を示した。

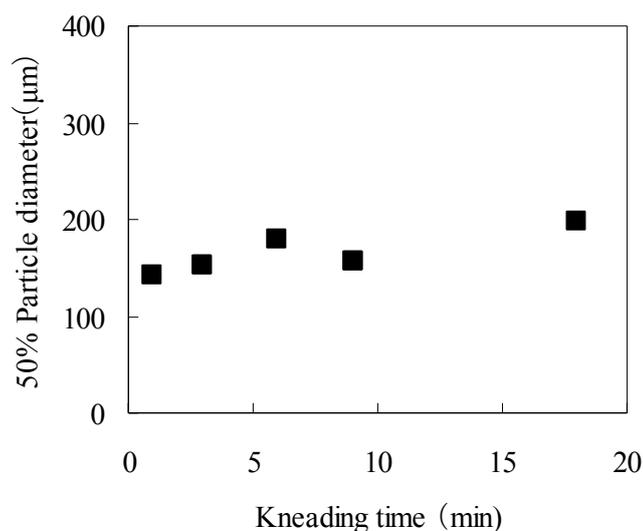


Fig. 36 Effect of kneading time on 50% particle diameter.

次に、得られた顆粒の外観を電子顕微鏡にて観察した結果を Fig.37 に示した。練合時間条件の違いにより、顆粒表面状態は異なっていることが判明した。1 分造粒品では、インペラ回転速度 100rpm 品と同様、配合された添加剤の原型をそのまま留めた形で顆粒を形成しているのに対し、6 分練合品および 18 分練合品では、顆粒の表面が滑らかになっていることが判明し、インペラ回転速度の場合と同様の結果となった。

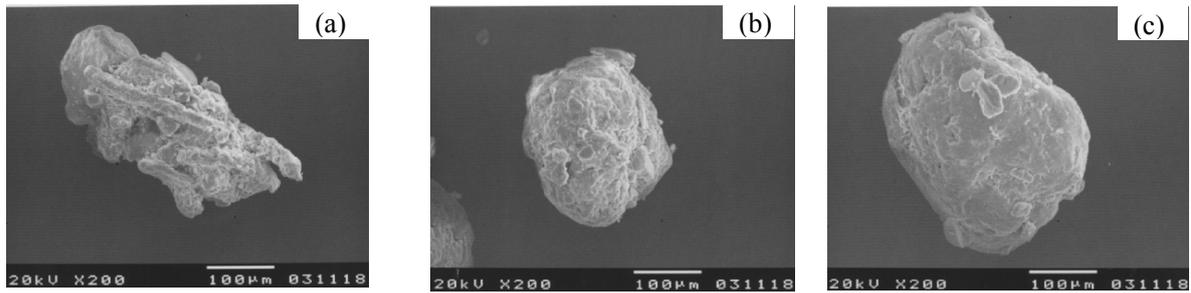


Fig. 37 Scanning electron microphotographs of granules manufactured in various condition. (a) Amount of water added, 40%; impeller rotation speed 600 rpm; kneading time, 1 min, (b) Amount of water added, 40%; impeller rotation speed, 600 rpm; kneading time, 6 min, (c) Amount of water added, 40%; impeller rotation speed, 600 rpm; kneading time, 18 min.

練合時間が異なる条件で製した顆粒の細孔分布を Fig.38 に示した。また、Fig.38 の結果より、各条件における 50%細孔径を算出し、Fig.39 に示した。練合時間 6 分以降はほぼ一定であるものの、練合時間の増大に伴い、細孔分布は小さい細孔径を示す方向にシフトし、50%細孔径は小さくなることが判明した。このことから、水添加量、インペラ回転速度だけでなく練合時間においても、その条件の増大に伴い、顆粒は添加剤同士が密に結合している状態を形成(圧密化)したことが示唆された。

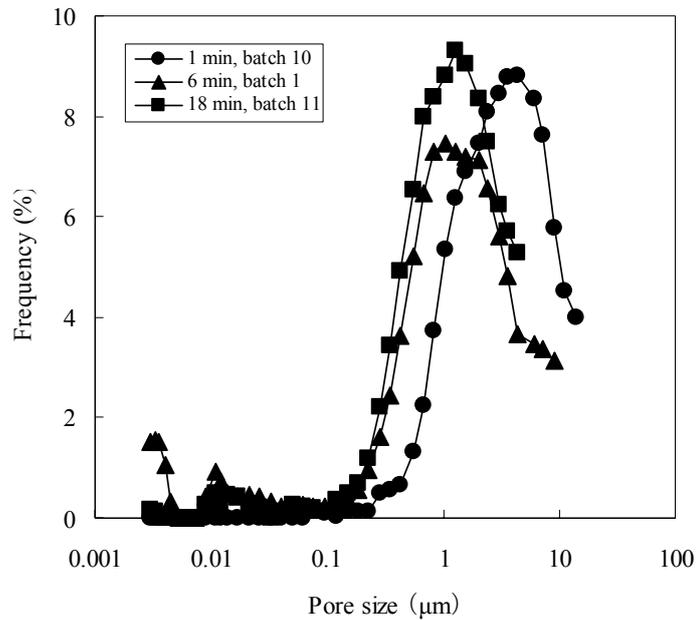


Fig. 38 Effect of kneading time on pore size distribution of granules.

(●) Kneading time 1 min; (▲) Kneading time 6 min; (■) Kneading time 18 min.

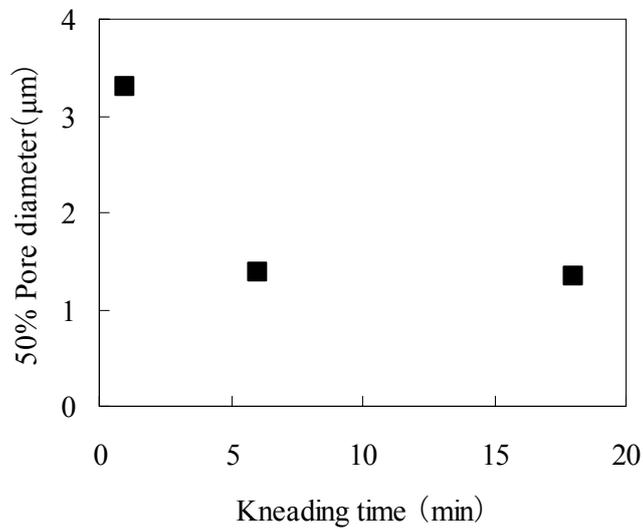


Fig. 39 Effect of kneading time on 50% pore diameter.

次に、練合時間の異なる条件で製した顆粒を用いた錠剤の溶出特性を Fig.40 に示した。練合時間 6 分以降はやや溶出率が同等であるものの、練合時間の増大に伴い、錠

剤の溶出特性は低下することが明らかとなった。尚、この溶出特性から D15 を求め、練合時間との関係を Fig.41 に示した。練合時間を 1 分から 18 分へ増加させた場合、D15 は 85.9%から 54.2%まで低下した。これらから、練合時間も錠剤の溶出特性に影響を及ぼす製造パラメーターであることが示唆された。この練合時間増加に伴う錠剤の溶出特性の低下は、水添加量およびインペラ回転速度の場合と同様、50%細孔径の低下に伴い錠剤内部および錠剤を形成した顆粒の内部への溶出液の浸透速度が低下したためと推察される。

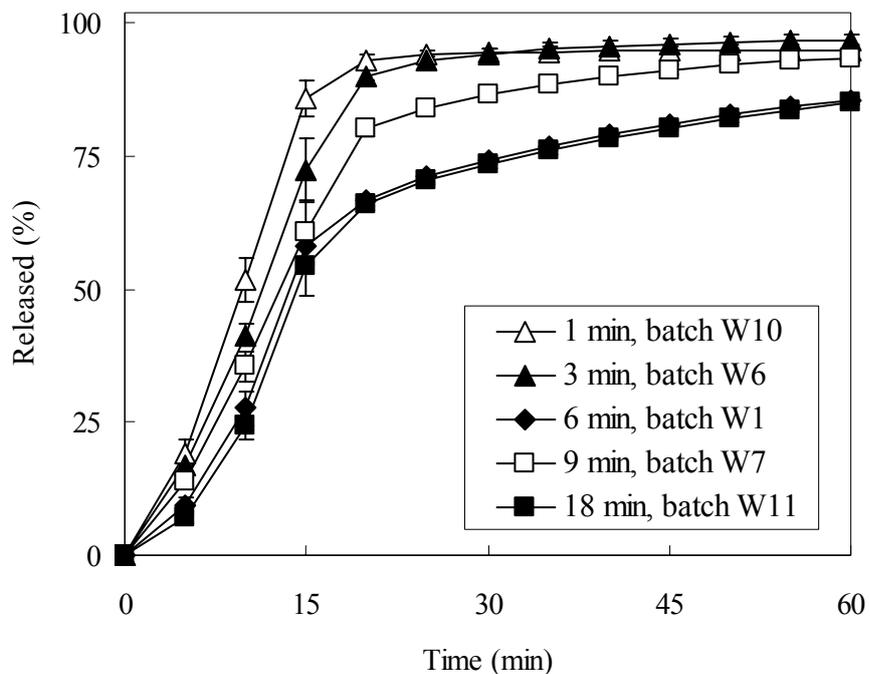


Fig. 40 Effect of kneading time on pore size distribution of granules.

(△) Kneading time 1min; (▲) Kneading time 3min; (◆) Kneading time 6min;
 (□) Kneading time 9min; (■) Kneading time 18min.

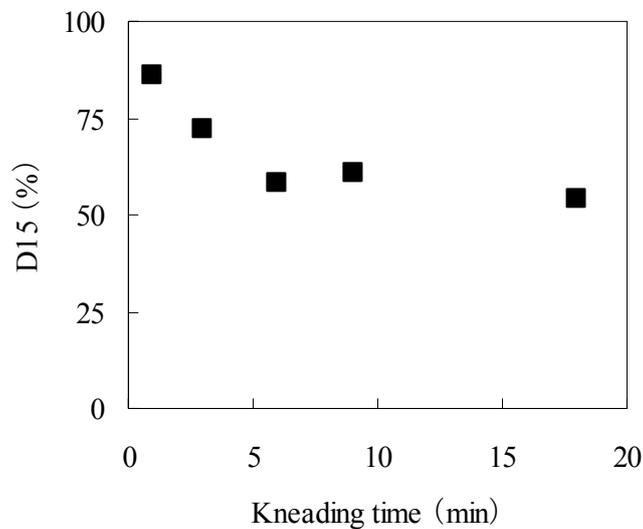


Fig. 41 Effect of kneading time on D15.

以上より、練合時間は 50%粒子径、顆粒の外観、細孔分布および 50%細孔径に影響する製造パラメーターであることが判明した。

第4節 結論

本章では、湿式高速攪拌造粒における製造パラメーター（水添加量、インペラ回転速度、練合時間）が顆粒物性（50%粒子径、顆粒外観、細孔分布、50%細孔径(X線CTによる顆粒内部状態)）および錠剤の溶出特性に及ぼす影響について検証した。

以下に得られた知見を要約する。

1. 水添加量は 50%粒子径、細孔分布、50%細孔径および錠剤の溶出特性に大きく影響する製造パラメーターであることが判明し、50%粒子径に与える影響

は検討したパラメーターの中で最もその影響が大きかった。しかし、顆粒の外観には影響を及ぼさなかった。

2. インペラ回転速度は顆粒の外観、細孔分布、50%細孔径および錠剤の溶出特性に影響する製造パラメーターであることが判明した。しかし、50%粒子径には影響を及ぼさなかった。
3. X線CTによる顆粒内部空隙の観察は細孔分布の結果を可視化する手段として有用であることが判明した。
4. 練合時間は50%粒子径、顆粒の外観、細孔分布、50%細孔径および錠剤の溶出特性に影響する製造パラメーターであることが判明した。

以上より、湿式高速攪拌造粒における製造パラメーターが顆粒物性および錠剤の溶出特性に及ぼす影響において、錠剤の溶出特性に最も大きく影響を及ぼす製造パラメーターは水添加量であることが判明した。但し、いずれの製造パラメーターにおいても条件の増加と共に錠剤の溶出特性は低下することが明らかとなった。これは顆粒の圧密化が要因であることが細孔分布、50%細孔径およびX線CTの観察によって明らかとなった。よって、湿式高速攪拌造粒法においては、顆粒の圧密化を評価することの重要性が示唆された。

第2章 顆粒物性と錠剤の溶出特性の比較

前章において製造パラメーターが顆粒物性および錠剤の溶出特性に及ぼす影響について明らかにした。本章では、異なる顆粒物性(50%粒子径、50%細孔径)が錠剤の溶出特性に及ぼす影響について検証し、どのような顆粒物性(二次的パラメーター)が錠剤の溶出特性と関係があるのかについて考察を加えた。また、様々な処方や製法の最適解を求めるために多変数スプライン補間を行なう応答曲面法の有用性が報告されている [53-58]。この解析を実施できるソフトは dataNESIA として一般的に入手可能で、実験データ間を補間し、特性全体を表す応答曲面を作成することが出来る。本検討においても dataNESIA を用いて、これら二次的パラメーター(今回の検討では 50%粒子径、50%細孔径)を入力変数とし、出力変数(錠剤の溶出特性、D15)の関係を可視化することを試みた。また、二次的パラメーターが錠剤の溶出特性に及ぼす寄与の算出を実施し、得られた結果について考察を加えた。

第1節 50%粒子径と錠剤の15分後溶出率(D15)との関係

検討した製造パラメーターにおいて、種々の条件で製した顆粒の50%粒子径と錠剤の溶出特性であるD15との関係を Fig.42 に示した。その結果、水添加量、練合時間に関しては、50%粒子径の増大に伴うD15の低下が認められ、概ね50%粒子径とD15に反比例関係が認められた。しかし、インペラ回転速度にはこのような関係は認められず (Fig.42 中、丸で囲った部分)、顆粒粒子径の増大を伴わないD15の低下が認められた。

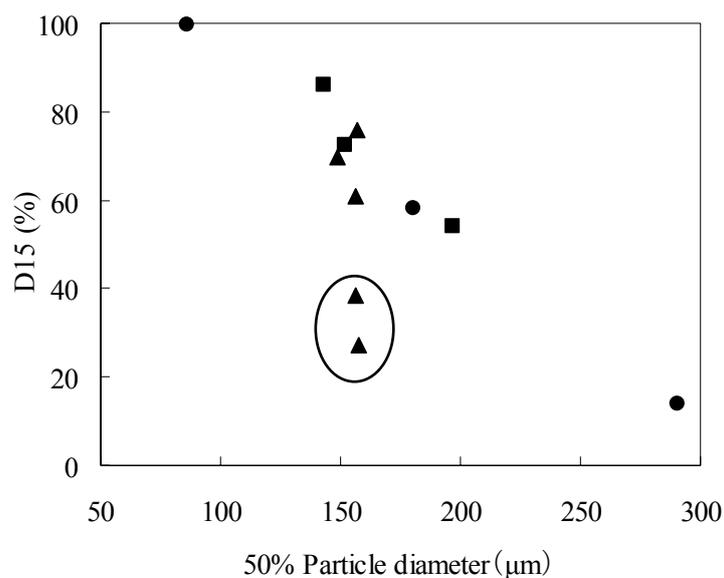


Fig. 42 Correlation between 50% particle diameter and D15.

(●)Amount of water added; (▲)Impeller rotation speed; (■)Kneading time.

以上より、50%粒子径は錠剤の溶出特性を概ね表現できる二次的パラメーターとなり得るものの、50%粒子径だけでは表すことが出来ない溶出の低下現象も認められることが明らかとなった。

第2節 50%細孔径と錠剤の15分後溶出率(D15)との関係

前節の結果から、溶出特性を表現できる二次的パラメーターを探索するために、種々条件で製した顆粒の50%細孔径とD15との関係をFig.43に示した。その結果、すべての製造パラメーターにおいて50%細孔径の増大に伴うD15の上昇が認められた。このことから、50%細孔径はD15を表す二次的パラメーターとなり得ることが示唆された。

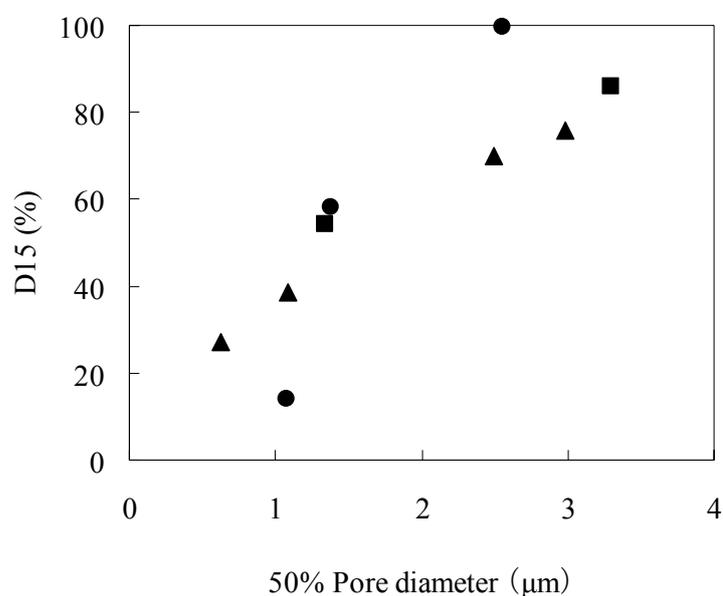


Fig. 43 Correlation between 50% pore diameter and D15.

(●)Amount of water added; (▲)Impeller rotation speed; (■)Kneading time.

以上より、50%細孔径は錠剤の溶出特性を表現できる二次的パラメーターとなることが明らかとなった。本造粒法における製造パラメーターと錠剤特性の関係を検証する上で50%細孔径のような圧密化を評価することは、非常に重要であることが示唆された。

第3節 50%粒子径および50%細孔径が錠剤の溶出特性に及ぼす影響に関する dataNESIA を利用した解析

50%細孔径、50%粒子径および錠剤溶出率(D15)の関係について、dataNESIA を使用して解析した結果を Fig. 44 に示した。dataNESIA により、50%細孔径、50%粒子径および錠剤溶出率(D15)の関係が図示化でき、50%細孔径の上昇および50%粒子径の減少が錠剤溶出率(D15)を上昇させる要因であることが明らかとなった。また、50%細孔径、50%粒子径が錠剤溶出率(D15)に及ぼす寄与率を算出したところ、それぞれ72%、28%であった。つまり、50%細孔径のほうが錠剤溶出率(D15)に及ぼす影響が強いことが示唆された。50%粒子径の D15 に及ぼす寄与率が低い原因として、前述したように、インペラ回転速度の異なる条件で製した顆粒の50%粒子径がほぼ同じであるにもかかわらず錠剤溶出率 D15 が低下したと推察できる。

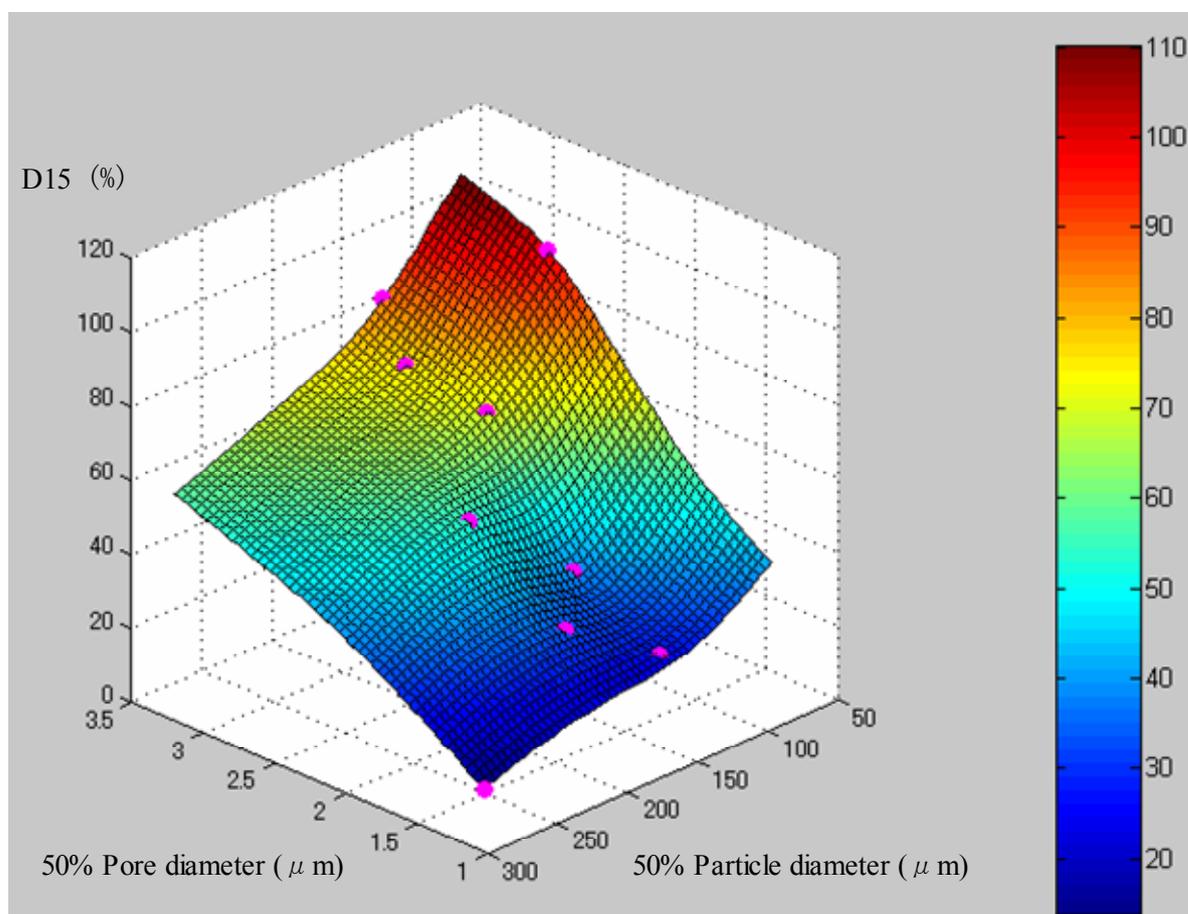


Fig. 44 Correlation between 50% particle diameter, 50% pore diameter and D15 with dataNESIA.

以上より、錠剤の溶出特性に影響する二次的パラメーターは50%細孔径であることが統計学的にも証明された。

第4節 結論

本章では、湿式高速攪拌造粒における溶出特性に及ぼす二次的パラメーター(50%粒子径、50%細孔径)について検証した。

以下に得られた知見を要約する。

1. 50%粒子径は錠剤の溶出特性を概ね表現できる二次的パラメーターとなり得るものの、50%粒子径だけでは表すことができない、溶出の低下現象も認められることが明らかとなった。
2. 50%細孔径は錠剤の溶出特性を表現できる二次的パラメーターとなることが明らかとなった。
3. 錠剤の溶出特性に影響する二次的パラメーターは 50%細孔径であることが統計学的に証明された。

以上より、湿式高速攪拌造粒における製造パラメーターが錠剤の溶出特性に及ぼす影響において、50%細孔径は評価すべき二次的パラメーターであることが判明した。これにより、50%細孔径のような圧密化を評価することの重要性を再確認できた。

第3章 湿式高速攪拌造粒法と乾式造粒法の比較

第一部および前章までに乾式造粒及び湿式造粒における製造パラメーターが顆粒物性や錠剤の溶出特性に及ぼす影響を検証し、乾式造粒及び湿式高速攪拌造粒において、それぞれ 50%粒子径、50%細孔径が錠剤の溶出特性を評価できる二次的パラメーターであることを明らかにした。また、nitrofurantoin を用いて湿式攪拌造粒法と乾式造粒法による顆粒物性を比較し、湿式攪拌造粒法で製した顆粒に比してスラッグ法やローラーコンパクター法で製した顆粒は顆粒が硬くなく、顆粒の溶出特性は顆粒物性と相関する報告[59]、湿式造粒法と乾式造粒法で顆粒物性または顆粒の圧縮成形性が異なる[60,61]と言った造粒法の比較の研究も報告されている。上記のように、造粒法の違いにより Critical な製造パラメーターおよび錠剤の溶出特性に影響する二次的パラメーターも異なることから、各造粒法における顆粒物性および錠剤の溶出特性も異なることが予測される。そこで、本章においては、各造粒法で製した顆粒の物性および錠剤の溶出特性を比較検証した。

第1節 顆粒物性

湿式高速攪拌造粒法および乾式造粒法(ローラーコンパクター法)において得られた顆粒の電子顕微鏡写真をFig.45に示した。湿式高速攪拌造粒により製した顆粒は表面が滑らかで原料粒子同士が弱い力により付着・凝集した形態をとるのに対し、乾式造粒により製した顆粒は非常に強い力で圧縮され、原料の粒子の原型を留めない板状に結合・凝集した形態をとることが確認された。

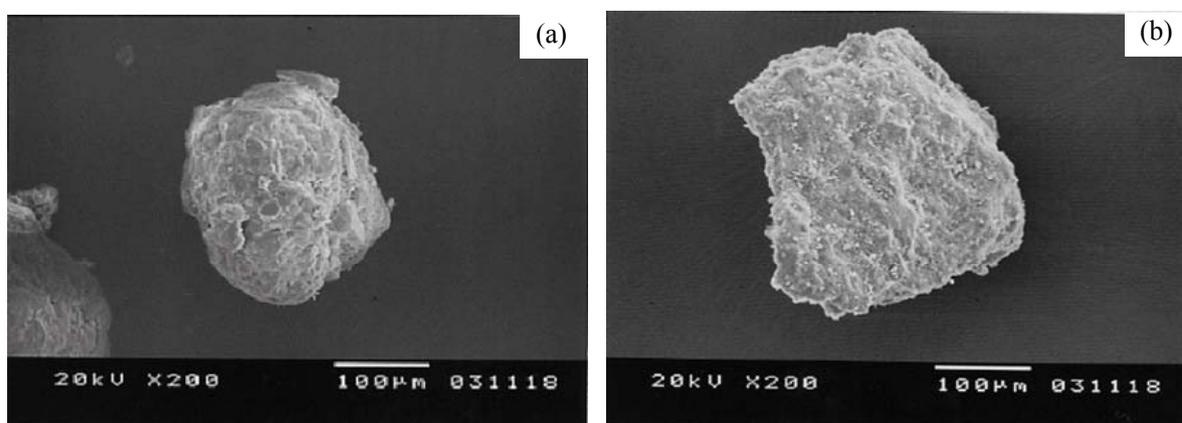


Fig. 45 Scanning electron microphotographs of granule manufactured by high shear wet granulation and roller compaction granulation.
(a) Wet high shear granulation; (b) Roller compaction granulation.

これら顆粒の細孔分布を Fig.46 に示した。上記のような結合様式(顆粒形成)の違いにより、細孔分布の形状は造粒法の違いに伴い異なることが明らかとなった。湿式高速攪拌造粒法において製した顆粒の場合、細孔のピークが存在する分布を示した。一方、乾式造粒において製した顆粒の場合、ピークを持たないブロードな分布を示した。これは、上述したように結合様式が異なることを意味するものと考察できる。よって、乾式造

粒および湿式高速撹拌造粒における顆粒物性への影響は、その顆粒の結合様式の違いにより異なることが明らかとなった。

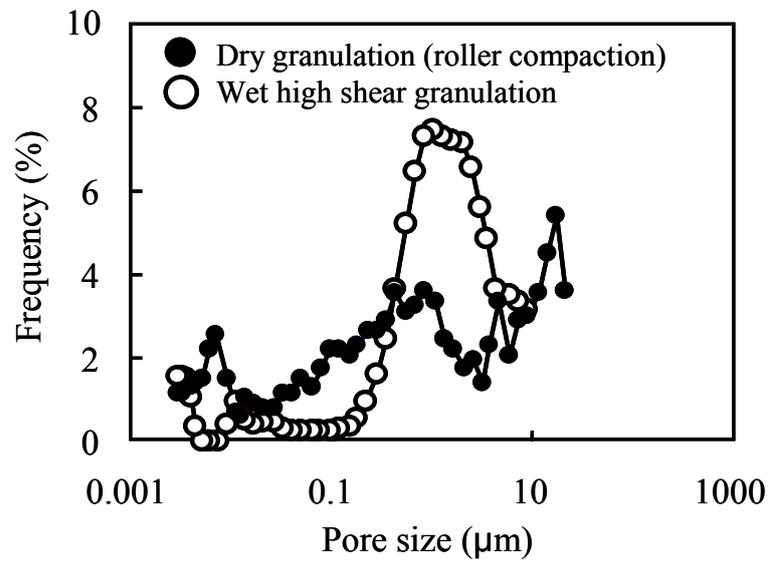


Fig. 46 Comparison of pore size distribution between granule manufactured by high shear wet granulation and roller compaction granulation.

(○) Wet high shear granulation; (●) Roller compaction granulation.

第2節 錠剤の溶出特性

各造粒法における標準的な条件 (Batch S3, R2, W1) で製した錠剤の溶出プロファイルを Fig.47 に示した。湿式造粒において15分までの溶出特性は乾式造粒において低いことが明らかとなった。但し、15分以降の溶出特性は造粒法の違いに関係なく同等であることが判明した。

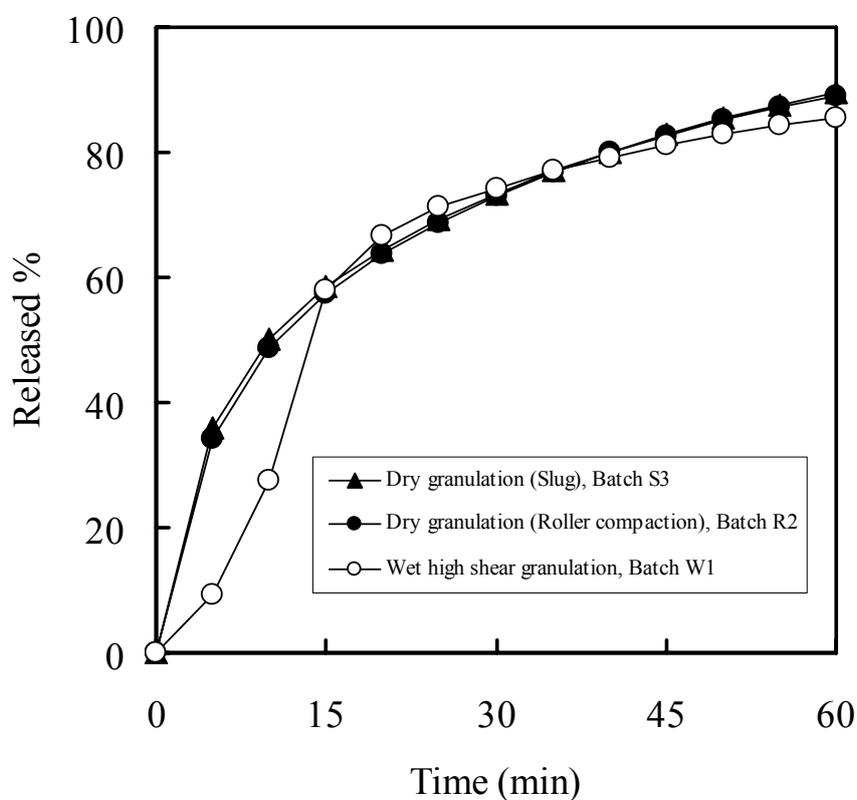


Fig. 47 Effect of granulation method on dissolution profiles of tablets.

(▲) Dry granulation (Slug method); (●) Dry granulation (Roller compaction method);
(○) Wet high shear granulation.

以上より、本検討に用いた標準的な造粒条件で製した錠剤では、造粒法の違いが錠剤の溶出特性に及ぼす影響は無く、処方 の 頑 健 性 が 確 認 さ れ た。

第3節 結論

本章では、乾式造粒法および湿式高速攪拌造粒法により製した顆粒物性および錠剤の溶出特性の違いについて検証した。以下に得られた知見を要約する。

1. 乾式造粒および湿式構想攪拌造粒における顆粒物性への影響は、その顆粒の結合様式の違いにより異なることが明らかとなった。
2. 本検討に用いた標準的な造粒条件で製した錠剤では、造粒法の違いが錠剤の溶出特性に及ぼす影響は無く、処方が頑健であることが確認された。

以上より、製造パラメーターの違いにより顆粒物性および錠剤の溶出特性への影響は異なるものの、本処方における造粒法の違いが溶出特性に及ぼす影響はほとんど無いことが示唆された。

第 2 部 総括

第 2 部では、湿式高速攪拌造粒における製造パラメーター(水添加量、インペラ回転速度、練合時間)が顆粒物性(50%粒子径、顆粒外観、細孔分布、50%細孔径(X線 CT による顆粒内部状態))および錠剤の溶出特性に及ぼす影響について検証した。また、湿式高速攪拌造粒における溶出特性に及ぼす二次的パラメーター(50%粒子径、50%細孔径)について検証し、錠剤の溶出特性に影響する二次的パラメーターの特定を試みた。さらに、乾式造粒法と湿式高速攪拌造粒法により製した顆粒物性および錠剤の溶出特性の違いについて考察を加えた。

その結果、湿式高速攪拌造粒における製造パラメーターのうち、錠剤の溶出特性に最も大きく影響を及ぼす製造パラメーターは水添加量であることが判明した。但し、いずれの製造パラメーターにおいても条件の増加と共に錠剤の溶出特性は低下することが明らかとなった。これは顆粒の圧密化が要因であることが細孔分布、50%細孔径および X 線 CT の観察によって明らかとなった。よって、湿式高速攪拌造粒法においては、顆粒の圧密化を評価することの重要性が示唆された。このことから、湿式高速攪拌造粒における製造パラメーターが錠剤の溶出特性に及ぼす影響においては、50%細孔径が評価すべき二次的パラメーターであるということが判明した。

乾式造粒法と湿式高速攪拌造粒法における製造パラメーターの違いにより顆粒物性および錠剤の溶出特性への影響は異なるものの、本処方における造粒法の違いが溶出特性に及ぼす影響はほとんど無く、本検討で用いた処方のように頑健性の高いことを錠剤の溶出特性を以って示すことは、有効性及び安全性の品質が高くかつ均一な医薬品を恒常的に生産する上において重要であることが示唆された。

結語

医薬品の製造においては、品質の向上、恒常的な品質維持等を目的として、様々な造粒方法を用いる場合がある。造粒方法には様々な種類があり、主薬の特徴や医薬品が具備すべき特性を考慮して選択する必要がある。また、現状では、臨床試験開始時の小さなスケールから商業生産のように大きなスケールに変遷するに当たり、選択した造粒方法の製造パラメーターが品質に与える影響・リスクを研究(工業化研究と言われる)し、医薬品承認前に実施されるプロセスバリデーションにてそれらパラメーターの影響を実生産機にて検証している。この過程において、最も品質に影響する造粒工程における製造パラメーターの特定およびその影響度を検証することは患者の安全性・医薬品の有効性を保証する上で最も重要な意味を持つ。

本研究では、様々な造粒法の中で、乾式造粒法(スラッグ法、ローラーコンパクター法)、および湿式高速攪拌造粒法を用いて、難水溶性薬物であるメフェナム酸を含む標準的な処方を作成し、各造粒法における製造パラメーターが顆粒の粒子径、外観、顆粒内細孔分布および顆粒からの薬物溶出特性といった顆粒物性や錠剤の溶出特性に及ぼす影響について検討を行なった。更に、顆粒物性と錠剤の溶出特性の関連性について研究を行ない、錠剤の溶出特性に及ぼす二次的パラメーターの特定を行なった。加えて造粒法の違いが顆粒物性および錠剤の溶出特性へ及ぼす影響について考察した。

第一部では、乾式造粒(スラッグ法およびローラーコンパクター法)における製造パラメーターが顆粒および錠剤物性に及ぼす影響を検証し、それぞれスラッグ圧縮圧、ローラー圧縮圧およびフィードスクリー回転速度が顆粒物性に大きく影響する製造パラメーターであることを明らかにした。しかし、スラッグ法においては錠剤の溶出特性が検討したすべての製造条件でほとんど影響しないことが示された。一方、ローラーコンパクター

法においては、上記 2 種の製造パラメーターがいずれも錠剤の溶出特性に影響することを明らかにした。また、乾式造粒(スラッグ法およびローラーコンパクター法)においては、顆粒および錠剤の溶出特性が、50%粒子径(または顆粒強度)と関連し、これらが溶出特性を視点においた場合の顆粒の造粒状態をよく表す二次的パラメーターであることを明らかにした。

第二部では、湿式高速攪拌造粒における製造パラメーター(水添加量、インペラ回転速度、練合時間)が顆粒物性(50%粒子径、顆粒外観、細孔分布、50%細孔径(X線CTによる顆粒内部状態))および錠剤の溶出特性に及ぼす影響について検証し、水添加量が顆粒物性および錠剤の溶出特性に最も影響を及ぼす製造パラメーターであることを明らかにした。また、錠剤の溶出特性に影響する二次的パラメーターは50%細孔径(細孔分布)であることを明らかにした。このことから、湿式高速攪拌造粒法においては顆粒の圧密化を評価することが錠剤の溶出特性を予測する上で最も重要であることが判明し、この圧密化を評価する方法として、細孔分布のほかにX線CTの観察および空隙率算出も有効であることが明らかとなった。乾式造粒法と湿式高速攪拌造粒法における製造パラメーターの違いにより顆粒物性に違いが有るものの、錠剤の溶出特性への影響はほとんど無いことを明らかにした。

以上のことから、乾式造粒(スラッグ法・ローラーコンパクター法)および湿式高速攪拌造粒において、錠剤の溶出特性に影響する製造パラメーターを特定し、造粒状態を適切に表現し、溶出特性を評価出来る二次的パラメーターを見出すことが出来た。造粒工程の Critical な製造パラメーターを特定することにより、均一な品質を恒常的に生産できる造粒条件の範囲を作りこむことが可能となり、日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonization)で合意された「製剤開発に関するガイドライン」(ICH Q8)[62,63]で示されている Design Space 構築への応用が期待される。

謝辞

終わりに臨み、本研究に際して終始御懇篤なる御指導ならびに御鞭撻を賜りました恩師 千葉大学大学院 薬学研究院 教授 山本恵司先生に衷心より深甚なる謝意を表します。

また、本研究を遂行するにあたり、有益なる御指導、御助言を賜りました千葉大学大学院 薬学研究院 助教授 森部久仁一先生に深く感謝いたします。

また、本研究の機会を与えていただき、貴重な御支援を賜りました三共株式会社 製剤研究所長 草井章博士に心より厚く御礼申し上げます。

また、本研究完成に至るまで、終始有益なる御指導ならびに御助言を賜りました三共株式会社 製剤研究所 研究第三グループリーダー 矢田修一博士、ならびに濱浦健司博士、製剤研究第一グループリーダー 脇山尚樹博士、ならびに開発 CMC 企画部 第二グループリーダー 碓井富佐雄博士に心より厚く御礼申し上げます。さらに、本研究を遂行するに当たり種々の御協力をいただきました製剤研究所 研究第三グループ 長谷川晋博士、矢野秀樹博士、伊藤敦俊氏ならびにサプライチェーン事業部 生産技術グループ 馬上雅春氏に心から感謝の意を表します。

また、本研究を遂行するにあたり、終始御助言、御協力をいただきました三共株式会社 製剤研究所の諸氏ならびに千葉大学 薬学部 製剤工学研究室の皆様心より感謝いたします。

最後に、終始暖かく見守って下さいました両親ならびに家族に感謝いたします。

実験の部

実験の部

1. 試料

メフェナム酸は三共化成工業(株)製を使用した。乳糖は Borcuro Domo Ingredients, Inc. 製、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(グレード:LH21)は信越化学工業(株)製、ヒドロキシプロピルセルロース(グレード:HPC-L)は日本曹達(株)製、結晶セルロース(グレード:PH101)は旭化成工業(株)(現:旭化成ケミカルズ(株))製、軽質無水ケイ酸(グレード:サイリシア 350)は富士シリシア(株)製およびステアリン酸マグネシウムは Mallincrodt 社製を用い、すべて第 14 改正 日本薬局方に適合した添加剤を使用した。その他の試薬はすべて試薬特級品を用いた。

2. 試料の調製法

2.1. 乾式造粒法(スラッグ法)による顆粒の作製

以下 Table 1 に示す処方にてすべての成分を適切な秤量器を用いて秤量し、高速攪拌造粒機 (ヘンシェルミキサー FM-20:三井三池製作所(株))を用いて、混合時間:3 min インペラ回転速度:1200 rpm にて混合した。得られた混合末を、打錠機 (PEGASUS、菊水製作所(株))、使用杵 ϕ -15mm 平杵)にて Table 2 に示す種々の条件下にてスラッグ錠を製し、スラッグ錠をスクリーニングミル (Power mill P-2S、(株)ダルトン)を用いて回転:低速 メッシュサイズ: ϕ -1.0 mm または 2.0mm または 3.0mm にて破碎・整粒することにより混合顆粒を得た。この混合顆粒をロータリー式錠剤機 (Correct 24、菊水製作所(株))を用いて、錠剤を作製した(ターンテーブル回転速度:約 20~30 rpm、圧縮圧:約 0.8 ton/punch、杵形状: ϕ -6.5 mm 2 段 R 杵)。

Table 1 処方 (乾式造粒法(スラッグ法・ローラーコンパクター法 共通))

	(%)
Mefenamic acid	25.0
Lactose monohydrate	54.5
Low-substituted hydroxypropylcellulose	5.0
Microcrystalline cellulose	10.0
Light anhydrous silicic acid	1.0
Hydroxypropylcellulose	4.0
Magnesium stearate	0.5
Total	100.0
Tablet weight ; 100 mg/tablet	

Table 2 検討処方番号と造粒条件(乾式造粒法(スラッグ法))

Batch number	Compression Force (ton/punch)	Turntable rotation speed (rpm)	Screen size in coarse milling (mm)
S1	2	20	1.0
S2	3	20	1.0
S3	4	20	1.0
S4	5	20	1.0
S5	4	10	1.0
S6	4	30	1.0
S7	4	40	1.0
S8	4	20	2.0
S9	4	20	3.0

2.2. 乾式造粒法(ローラーコンパクター法)による顆粒の作製

Table 1 に示す処方にてすべての成分を適切な秤量器を用いて秤量し、高速攪拌造粒機 (ヘンシェルミキサー FM-20: 三井三池製作所(株))を用いて、混合時間:3 min インペラ回転速度:1200 rpm にて混合した。得られた混合末を、ローラーコンパクター (TF-mini:、フロイント産業(株)、ロールタイプ:DPS)を用いて Table 3 に示す種々の条件下にて圧縮成型物を製し、それらをスクリーニングミル (Power mill P-2S、(株)ダルトン)を用いて回転:低速 メッシュサイズ:φ-1.0 mm にて破碎・整粒することにより混合顆粒を

得た。この混合顆粒をロータリー式錠剤機 (Correct 24、菊水製作所(株))を用いて、錠剤を作製した(ターンテーブル回転速度:約 20~30 rpm、圧縮圧:約 0.8 ton/punch、杵形状: ϕ -6.5 mm 2 段 R 杵)。

Table 3 検討処方番号と造粒条件(乾式造粒法(ローラーコンパクター法))

Batch number	Compression Force (MPa)	Roll rotation speed (rpm)	Feed screw rotation speed (rpm)
R1	5	5	12
R2	10	5	12
R3	15	5	12
R4	10	3	12
R5	10	7	12
R6	10	5	6
R7	10	5	18

2.3. 湿式高速攪拌造粒法による顆粒の作製

ステアリン酸マグネシウムを除くTable 4 に示す成分を適切な秤量器を用いて秤量し、高速攪拌造粒機(バーチカルグラニュレーター FM-VG-5、パウレック(株))を用いてインペラ回転速度 600rpm、チョッパー回転速度 0rpmで 3 分間混合した。混合後、Table 5 に示す種々の添加量の精製水を一括投入(約 30 秒間で全量投入)し、練合する。得られた湿顆粒を流動層乾燥機(フローコーターマルチ FLO-5M、フロイント産業(株))を用いて、入風温度 約 90°C、入風速度 約 2m³/minにて乾燥させ、排気温度が 60°Cになった時点で乾燥を停止した。得られた乾燥後顆粒をスクリーニングミル(Fiore mini F-0、徳寿工作所(株))にてインペラ回転速度:1800 rpm、メッシュサイズ: ϕ -1.0 mmで整粒した。整粒後顆粒に処方に示した割合で秤量したステアリン酸マグネシウムを投入し、V型混合機(V-1L: 徳寿工作所(株))を用いて、回転速度:28 rpm 混合時間:10 minで滑沢剤混合し、混合顆粒を得た。この混合顆粒をロータリー式錠剤機(Correct 24、菊水

製作所(株)を用いて、ターンテーブル回転速度:約 30 rpm、圧縮圧:約 0.8 ton/punch、
杵形状:φ -6.5 mm 2 段Rの条件にて錠剤を作製した。

Table 4 処方(湿式高速攪拌造粒法)

	(%)
Mefenamic acid	25.0
Lactose monohydrate	49.5
Low-substituted hydroxypropylcellulose	15.0
Microcrystalline cellulose	5.0
Hydroxypropylcellulose	5.0
Magnesium stearate	0.5
Total	100.0
Tablet weight ; 100 mg/tablet	

Table 5 検討処方番号と造粒条件(湿式高速攪拌造粒法)

Batch number	Amount of water added (%)	Impeller rotation speed (rpm)	Kneading time (min)
W1	40	600	6
W2	50	600	6
W3	30	600	6
W4	40	300	6
W5	40	900	6
W6	40	600	3
W7	40	600	9
W8	40	100	6
W9	40	1130	6
W10	40	600	1
W11	40	600	18

3. 顆粒物性の測定

3.1. 粒度分布

粒度分布は、得られた整粒後顆粒を用い、篩法(ギルソニックオートシーバー GA-6、

セイシン企業(株)にて測定した。測定には 18、30、50、70、100、150 および 200 メッシュ (第 14 改正 日本薬局方準拠)の篩を用いた。

3.2. 50%粒子径

3.1. にて得られた粒度分布の積算分布曲線から Median 径を算出し、50%粒子径と定義し、評価に用いた。

3.3. 細孔分布

整粒後顆粒を 212~300 μm に篩分した顆粒の細孔分布を水銀圧入式ポロシメーター (オートポア III 9420、(株)島津製作所)を用いて測定した。Mercury Filling Pressure は約 3psia から約 60000psia の範囲で行った。なお、10 μm 以上の分布は顆粒間の空隙とみなす報告[49]があったことから、本検討においても 10 μm 以下の分布を顆粒内の細孔分布として評価した。

psia: pound per square inch absolute の略で重量ポンド毎平方インチ (記号: lbf/in²)。絶対圧を表し、ゲージ圧(psig)にその地域での大気圧を足したもの。1psi \approx 6894.757 Pa

3.4. 50%細孔径

3.3. にて得られた細孔分布の積算分布曲線から Median 径を算出し、50%細孔径として定義し、評価に用いた。

3.5. 電子顕微鏡観察

212~300 μm に篩分した顆粒の外観を走査型電子顕微鏡(JSM-5310LV, JEOL(株))により観察した。倍率は 200 倍とした。

3.6. X線 Computed Tomography(CT)による顆粒内部観察

212～300 μm に篩分した顆粒を X 線 CT 画像解析装置(型式 XMS-BS90, (株)マイクロスコピーックスキャン)により観察した。測定時の条件は、管電圧 50kV、管電流 0.06mA、スライス幅 0.005mm、再構成視野 1.0mm、撮影画素サイズ 0.001mm とした。

3.7. 顆粒強度

第 14 改正日本薬局方準拠の 70mesh および 50mesh を用いて顆粒を篩分し、4.00g の篩分試料を正確に測り、合成樹脂製のキャップを付属するステンレス製円筒管(内径 43mm、長さ 160mm)に入れる。このとき、7/16 インチのステンレス製鋼球 10 個も同封し、毎分 30 回転の速度で 120 回転円筒管を回転させる。円筒管の中心部分を回転軸とする。終了後、円筒管内の顆粒を第 14 改正日本薬局方準拠の 200mesh 篩で篩過し、篩上に残存する顆粒重量を測定し、以下の式にて算出した値を顆粒強度と定義し、評価に用いた。

$$\text{顆粒強度(\%)} = \frac{\text{200mesh 篩上の残存顆粒量 (g)}}{4.00 \text{ (g)}} \times 100$$

3.8. 顆粒の溶出特性

得られた顆粒 100mg を秤量し、第 14 改正日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 第二法(パドル法)に準拠し、溶出試験機(NTR-6000, 富山産業(株))を用いて溶出試験を行った(n=6)。溶出溶媒は、0.20%ラウリル硫酸ナトリウム含有リン酸緩衝液(pH6.8)900mL を用いた。パドル回転数は 50rpm、主薬であるメフェナム酸の定量は、溶出試験機に付属する紫外可視分光光度計(UV-1600, (株)島津製作所)で行なった。溶出率は、5 分毎に 30 分もしくは 60 分まで自動的にサンプリングし、定量用セル内に入る溶出液の吸光

度から算出した。波長は 285nm(メフェナム酸吸収)、440nm(ブランク)を用いた。本検討では、溶出プロファイルにおいて最も変動が大きい溶出試験開始後 15 分の溶出率を D15 と定義し、評価に用いた。

4. 錠剤の溶出特性

3.8と同様、第14改正日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 第二法(パドル法)に準拠し、溶出試験機(NTR-6000, 富山産業株)を用いて溶出試験を行った。溶出試験溶媒は、2.0%ラウリル硫酸ナトリウム含有リン酸緩衝液(pH6.8)900mL を用いた。パドル回転数は 50rpm、主薬であるメフェナム酸の定量は、溶出試験機に付属する紫外可視分光光度計(UV-1600, 株島津製作所)で行なった。溶出率は、5 分毎に 60 分までサンプリングし定量用セル内に入る溶出液の吸光度から算出した。波長は 285nm(メフェナム酸吸収)、440nm(ブランク)を用いた。本検討では、溶出プロファイルにおいて最も変動が大きい溶出試験開始後 15 分の溶出率を 15 分溶出率(D15)と定義し、評価した。

5. dataNESIA を用いた錠剤溶出率に及ぼす因子の解析

解析には data NESIA(Version 3.1, 山武株)に含まれる Visual NESIA を用いて、50%粒子径、50%細孔径が錠剤溶出率に及ぼす影響について解析を行なった。本ソフトは実験データ間を補間し、特性全体を現す応答曲面を作成することが出来、データ間の補間には多変数スプライン補間が用いられている。異なる 2 種類の入力変数(今回の検討では 50%粒子径、50%細孔径)が出力変数(錠剤溶出率(D15))に及ぼす影響を実データから応答曲面モデルを作成し、3次元での視覚化を試みた。さらに2つのパラメーターが Output に及ぼす影響の度合いを算出した。

参考文献

- [1] 一番ヶ瀬尚; 新しい製剤学, 廣川書店, 東京, 230 (1998)
- [2] 栗津荘司、川島嘉明、北澤式文; 最新 薬剤学 第 6 改稿版, 廣川書店, 東京, 307 (1993)
- [3] K.A. Kahn, P. Musikabhumma; Effect of slugging pressure on the properties of granules and tablets prepared from potassium phenethicillin, *J. Pharm. Pharmacol.*, Oct 33(10), 627-631 (1981)
- [4] E.L. Parrott; Densification of powders by concavo-convex roller compactor, *J. Pharm. Sci.*, 70, 288-291 (1981)
- [5] R.W. Miller; Advances in pharmaceutical roller compactor feed system designs, *Pharm. Technol. Eur.*, 6 (5) 58-68 (1994)
- [6] 関川 富士夫, 医薬品添加剤の新技術シリーズ[第 2 回] –乾式造粒法による打錠用顆粒の調製と新規添加剤の利用-, 製剤機械技術研究会誌 14 (1) 17-23 (2005)
- [7] P. Guigon, O. Simon, Roll press design—influence of force feed system on compaction, *Powder Technol.*, 130, 41-48 (2003)
- [8] Y. Funakoshi, T. Asogawa, E. Satake, Use of a novel roller compactor with a concave-convex roller pair to obtain uniform compacting pressure; *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 3, 555-573 (1977)
- [9] R. Cohn, H. Heilig, A. Delorimier; Critical evaluation of the compactor, *J. Pharm. Sci.*, 55, 328-331, (1966)
- [10] A.M. Falzone, G.E. Peck, G.P. McCabe; Effects of changes in roller compactor parameters on granulations produced by compaction, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18, 469-489 (1992)
- [11] S. Inghelbrecht, J.-P. Remon, P.F. de Aguiar, B. Walczak, D.L. Massart, F. van de Felde, P. de Baets, H. Vermeersch, P. de Backer; Instrumentation of a roll compactor and the evaluation of the parameter settings by neural networks, *Int. J. Pharm.*, 148,

103–115 (1997)

- [12] S. Inghelbrecht, J.-P. Remon; Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose / drug mixtures, *Int. J. Pharm.*, 161, 215–224 (1998)
- [13] S. Inghelbrecht, J.-P. Remon; The roller compaction of different types of lactose, *Int. J. Pharm.*, 166, 135–144 (1998)
- [14] S. Inghelbrecht, J.-P. Remon; Reducing dust and improving granule and tablet quality in the roller compaction process, *Int. J. Pharm.*, 171, 195–206 (1998)
- [15] M. Turkoglu, I. Aydin, M. Murray, A. Sakr; Modeling of a roller compaction process using neural networks and genetic algorithms, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 48, 239–245 (1999)
- [16] J.M. Bultmann; Multiple compaction of microcrystalline cellulose in a roller compactor, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 5459–5464 (2002)
- [17] E. Jerome, A. Delacourte, P. Leterme, J.C. Guyot; The measurement of resulting forces on a roller compactor, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 17, 1571–1591(1991)
- [18] P. Hervieu, F. Dehont, E. Jerome, A. Delacourte, J.C. Guyot; Granulation of pharmaceutical powders by compaction. An experimental study, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20, 65–74 (1994)
- [19] K.A. Riepma, H. Vromans, K. Zuurman, C.F. Lerk; The effect of dry granulation on the consolidation and compaction of crystalline lactose, *Int. J. Pharm.*, 97, 29–38 (1993)
- [20] 田内郁男, 関川富士夫; ローラーコンパクターにおける標準処方の乾式造粒及び打錠の評価 R 錠に関する検討, 平成 15 年度 標準処方研究会 講演要旨集, 50–53 (2003)
- [21] 三好力, 島田泰拓, 砂田久一; ローラーコンパクターにおける標準処方の乾式造粒及び打錠の評価 平面錠に関する検討, 平成 15 年度 標準処方研究会 講演要旨集, 54–57 (2003)
- [22] 田内郁男, 高橋照美, 石崎康雄, 関川富士夫; ローラーコンパクターによる乾式造粒と打錠性 -アスコルビン酸を主薬とした検討-, 平成 16 年度 標準処方研究

会 講演要旨集, 61-64 (2004)

- [23] 吉田麻希, 島田泰拓, 砂田久一; ローラーコンパクターによる乾式造粒と打錠性 -アセトアミノフェンを主薬とした検討-, 平成 16 年度 標準処方研究会 講演要旨集, 65-68 (2004)
- [24] 伊藤亜矢子, 山田陽子, 砂田久一; ローラーコンパクターによる研究 その 2, 平成 17 年度 標準処方研究会 講演要旨集, 76-77 (2004)
- [25] A.V. Zinchuk, M.P. Mullarney, B.C. Hancock; Simulation of roller compaction using laboratory scale compaction simulator. *Int.J. Pharm.*, 269, 403-415 (2004)
- [26] A. Gupta, G.E. Peck, R.W. Miller, K.R. Morris; Nondestructive measurements of the compact strength and the particle-size distribution after milling of roller compacted powders by near-infrared spectroscopy, *J. Pharm. Sci.*, 93 (4) 1047-1053 (2004)
- [27] C. Sun, M.W. Himmelpach; Reduced tableability of roller compacted granules as a result of granule size enlargement, *J. Pharm. Sci.*, 95 (1) 200-206 (2006)
- [28] P. Kleinebudde; Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 58,317-326 (2004)
- [29] S.A. Mitchell, T.D. Reynolds, T.P. Dasbach; A compaction process to enhance dissolution of poorly water-soluble drugs using hydroxypropyl methylcellulose, *Int. J. Pharm.*, 250, 3-11 (2003)
- [30] P. Vonk, C.P.F. Guillaume, J.S. Ramaker, H. Vromans, N.W.F. Kossen; Growth mechanisms of high-shear pelletisation, *Int. J. Pharm.*, 157, 93-102 (1997)
- [31] P.C. Knight, T. Instone, J.M.K. Pearson, M.J. Hounslow; An investigation into the kinetics of liquid distribution and growth in high shear mixer agglomeration, *Powder Technol.*, 97, 246-257 (1998)
- [32] M.B. Mackaplow, L.A. Rosen, J.N. Michaelis; Effect of primary particle size on granule growth and endpoint determination in high-shear wet granulation, *Powder Technol.*, 108, 32-45 (2000)
- [33] A. Johansen, T. Schæfer; Effects of interactions between powder particles size and binder viscosity on agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer, *Eur. J.*

- Pharm. Sci., 12, 297-309. (2001)
- [34] A. Johansen, T. Schæfer; Effects of physical properties of powder particles on binder liquid requirement and agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer, Eur. J. Pharm. Sci., 14, 135-147 (2001)
- [35] K. van den Dries, , H. Vromans; Relationship between inhomogeneity phenomena and granule growth mechanisms in a high-shear mixer, Int. J. Pharm., 247, 167-177 (2002)
- [36] K. van den Dries, O.M. de Vegt, V. Girard, H.Vromans; Granule breakage phenomena in a high shear mixer; influence of process and formulation variables and consequences on granule homogeneity, Powder Technol., 133, 228-236 (2003)
- [37] T. Schæfer; Growth mechanisms in melt agglomeration in high shear mixers. Powder Technol., 117, 68-82. (2001)
- [38] G.J.B. Horsthuis, J.A.H. van Laarhoven, R.C.B.M. van Rooij, H. Vromans; Studies on upscaling parameters of the Gral high shear granulation process, Int. J. Pharm., 92, 143-150 (1993)
- [39] D. Ameye, E. Keleb, C. Vervaet, J.P. Remon, , E. Adams, , D.L. Massart; Scaling-up of a lactose wet granulation process in Mi-Pro high shear mixers, Eur. J. Pharm. Sci., 17, 247-251 (2002)
- [40] A. Faure, I.M. Grimsey, R.C. Rowe, P. York, M.J. Cliff, Applicability of a scale-up methodology for wet granulation process in Collette Gral high shear mixer granulators; Eur. J. Pharm. Sci., 8, 85-93 (1999)
- [41] P.J. Sirois, D. Craig; Scaleup of a high-shear granulation process using a normalized impeller work parameter, Pharm. Dev. Technol., 5, 365-374 (2000)
- [42] S.I.F. Badawy, M.M. Menning, M.A. Gorko, D.L. Gilbert; Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in a high-shear mixer, Int. J. Pharm., 198, 51-61 (2000)
- [43] P.C. Knight, A. Johansen, H.G. Kristensen, T. Shaefer, J.P.K. Seville; An investigation of the effects on agglomeration of changing the speed of a mechanical

- mixer, Powder Technol., 110, 204-209 (2000)
- [44] A.C. Scott, M.J. Hounslow, T. Instone; Direct evidence of heterogeneity during high-shear granulation, Powder Technol., 113, 205-213 (2000)
- [45] K.A. Mehta, M.S. Kislalioglu, W. Phuapradit, A.W. Malick, H. Shah; Effect of formulation and process variables on porosity parameters and release rate from a multi unit erosion matrix of a poorly soluble drug, J. Control. Release, 63 201-211 (2000)
- [46] D. Oulahna, D. Cordier, L. Galet, J.A. Dodds; Wet granulation : the effect of shear on granule properties, Powder Technol., 130, 238-246 (2003)
- [47] P. Kight; Challenges in granulation technology, Powder Technol., 140, 156-162 (2004)
- [48] A.M. Bouwmann, M.J. Henstra, , D. Westerman, J.T. Chung, , Z. Zhang, A. Ingram, J.P.K. Seville, H.W. Frijlink; The effect of the amount of binder liquid on the granulation mechanisms and structure of microcrystalline cellulose granules prepared by high shear granulation, Int. J. Pharm., 290, 129-136 (2005)
- [49] S.I.F. Badawy, D.B. Gray, M.A. Hussain; A study on the effect of wet granulation on microcrystalline cellulose particle structure and performance, Pharm. Res., 23, 634-640 (2006)
- [50] L. Farber, G. Tardos, J.N. Michaels; Use of X-ray tomography to study the porosity and morphology of granules, Powder Technol., 132, 57-63 (2003)
- [51] B.C. Hancock, , M.P. Mullarney; X-ray microtomography of solid dosage forms. Pharm.Technol., 2, 92-100 (2005)
- [52] I.C. Sinka, S.F. Burch, J.H. Tweed, J.C. Cunningham; Measurement of density variations in tablets using X-ray computed tomography, Int. J. Pharm., 271, 215-224 (2004)
- [53] Y. Onuki, M. Morishita, K. Takayama; Formulation optimization of water-in-oil-water multiple emulsion for intestinal insulin delivery, J. Control. Release, 97, 91-99 (2004)
- [54] Y. Onuki, M. Hoshi, H. Okabe, M. Fujikawa, M. Morishita, K. Takayama;

- Formulation optimization of photocrosslinked polyacrylic acid modified with 2-hydroxyethyl methacrylate hydrogel as an adhesive for a dermatological patch. *J. Control. Release*, 108, 331-340 (2005)
- [55] S.Surini, H. Akiyama, M. Morishita, T. Nagai, K. Takayama; Release phenomena of insulin from an implantable device composed of a polyion complex of chitosan and sodium hyaluronate. *J. Control. Release*, 90, 291-301 (2003)
- [56] 高山幸三; マルチスプライン補間による固形製剤処方最適化と製剤設計, *Pharm Tech Japan*, 18, 1687-1694 (2002)
- [57] 高山幸三, 藤川未来人, 小幡誉子, 森下真莉子, 永井恒司;ニューラルネットワークによる製剤処方最適化, *薬剤学*, 64, 2-12 (2004)
- [58] 高山幸三; 最適設計支援システムによる DDS 開発. *Pharm Tech Japan*, 21,2076-2078 (2005)
- [59] P. Amaud, D Brossard, JC Chaumeil; Effect of the granulation process on nitrofurantoin granule characteristics, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Jan 24(1) , 57-66, (1998)
- [60] E. Horisawa, K. Danjo, H. Sunada; Influence of granulating method on physical and mechanical properties, compression behaviour, and compactibility of lactose and microcrystalline cellulose granules, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26, 583–593 (2000)
- [61] A.B. Selkirk, D. Ganderton;, The influence of wet and dry granulation methods on the pore structure of lactose tablets, *J. Pharm. Pharmacol.*,22 86S–94S (1970)
- [62] International conference on harmonization; ICH Harmonized Tripartite Guideline Pharmaceutical Development Q8 (2006)
- [63] 厚生労働省医薬品食品局審査管理課; 製剤開発に関するガイドライン (2006)

論文目録

本学位論文内容は、下記の発表論文による。

I. Ohno, S. Hasegawa, S. Yada, A. Kusai, K. Moribe, K. Yamamoto; Importance of evaluating the consolidation of granules manufactured by high shear mixer, Int.J.Pharm., in press (国際誌)

主査、副査名

本学位論文の審査は、千葉大学大学院で指名された下記の審査委員により行われた。

主査	千葉大学大学院教授(薬学研究院)	薬学博士	根矢 三郎
副査	千葉大学大学院教授(薬学研究院)	薬学博士	荒野 泰
副査	千葉大学大学院教授(薬学研究院)	薬学博士	戸井田 敏彦