

品質工学による流動層造粒プロセスの分析

日比野剛*, 梅谷かおり*

Analysis of Fluidized Bed Granulation Process by Quality Engineering

Tsuyoshi HIBINO and Kaori UMETANI

By applying quality engineering to the fluidized bed granulation process, we tried to evaluate the influence of process parameters on physical properties of granules and to identify critical process parameters (CPP). In an experimental model containing acetaminophen, the granulation process was analyzed based on a dynamic operating window with 75 to 500 μm granules as target product using either the speed-ratio method or the speed-difference method: 75 μm or less powders were referred to as unreacted product, and 500 μm or more granules as excess granulated product. In this experimental model, eight process parameters were selected. As a result of analysis, the dynamic operating window by the speed-difference method was wider than that by the speed-ratio method. It was found that the spray speed factor was a critical process parameters (CPP) with respect to the SN ratio, and that the spray air pressure, the binder solution concentration, and the raw material charge were CPPs with respect to the sensitivity. As a result of the confirmation run, good reproducibility was obtained for the sensitivity, but the SN ratio was largely different between the estimated value and the experimental value. It was considered that the inadequate air supply volume in the latter half of granulation process, and the granulation mode change from aggregation granulation to coating granulation affected the reproducibility.

Key words : Fluidized bed Granulation, Quality Engineering, Dynamic Operating Window, Critical Process Parameter

1. はじめに

国内において、医薬品の錠剤成形用顆粒の調製には、打錠性、含量均一性および溶出性を高めるために湿式造粒法が多用されている。錠剤製造において、成形用顆粒の出来具合は、錠剤の物性に反映されるため、造粒工程は最も重要な工程の一つである。

流動層造粒法は、圧縮成形に適した軟らかい顆粒が製造できる他、混合から造粒、乾燥までを一つの装置で実施できる利点があり、近年、医薬品製造において多用されている。流動層造粒機は、

給気温度、給気風量、スプレー速度、アトマイズ空気量およびスプレー位置など操作パラメータが多く、これらの複雑なバランスにより造粒が成り立っている¹⁻³⁾。これらのファクターを十分考慮しないと再現性のある造粒物を得られないので、バリデーションを取るための造粒条件を決めるのが難しい装置である¹⁾。また、流動層プロセスにおいて、粉体物性はいまだ数値化されていないものが多く、オペレーターの経験と技術の蓄積が重要であり、技術伝承が遅れている部門である²⁾。

平成 18 年に、厚生労働省より「製剤開発に関するガイドライン(ICH Q8)」⁴⁾および「品質リスクマネジメントに関するガイドライン(ICH Q9)」⁵⁾

* 食と医薬品研究課

が発出された。このガイドラインは、従来の「医薬品の品質は製品になってから検証する(Quality by Test)」から、「開発時からリスクマネジメントしながら、製造段階で品質を作り込み(Quality by Design)、品質システムにより保証された製品を恒常的に生産する⁶⁾」システムへ転換し、医薬品製剤開発、製造技術および製品品質の高度化、規制の弾力化を目的としている。

製剤開発に関するガイドライン^{4,7)}において、製造段階での品質の作り込みを行うためには、科学的アプローチにより製造工程を理解することが求められており、製造工程のパラメータを評価し、製品の重要品質特性(Critical Quality Attribute, CQA)に影響する重要工程パラメータ(Critical Process Parameter, CPP)を特定し、管理していく必要がある。また、科学的アプローチによる製造工程の理解は、「製造段階での品質の作り込み」に必要なだけでなく、従来の手法で設計・製造・管理されていた製品の製造におけるトラブル対策・改良および新製品開発に役立てることができる。

製造工程のパラメータの評価、さらには重要工程パラメータの特定に多変量的な実験と統計解析の利用が推奨されている^{4,7)}。製剤開発ガイドラインでは、「正式な実験計画」として実験計画法の利用などが推奨されている^{4,7)}が、実験計画法は分散分析による制御因子の影響を評価し、誤差を精密に表現する現象解明に主眼を置いている⁸⁾ため、工程の改善、目的の品質を得ることには、あまり活用できない。一方、品質工学におけるパラメータ設計の手法は、実験計画法を基にしているが、安定性のある設計を目指し、使用条件や環境条件などの誤差の影響がなるべく小さくなるような設計パラメータの水準を探索することを目的としており、多数の産業分野で品質を作り込むための開発プロセスとして利用されている。

本研究では、品質工学におけるパラメータ設計の手法を流動層造粒法に適用し、造粒における操作パラメータが製品品質(造粒物の物性)に及ぼす影響を評価し、重要工程パラメータの特定を試みた。アセトアミノフェンをモデル薬物として、 L_{18} 直交表に従って造粒し、粒子径 $75\sim 500\ \mu\text{m}$ の顆粒を目的物、 $75\ \mu\text{m}$ 以下の粉末を未反応物、 $500\ \mu\text{m}$ 以上の顆粒を過剰反応物として、パラメ

ータ設計における動的機能窓法⁹⁾の手法により解析を試みたので、その結果を報告する。

2. 実験方法

2. 1 パラメータ設計手法について

品質工学において、動特性のパラメータ設計は、対象とするシステムの入出力を検討し、図1に示すような入力 M に対して出力 Y が直線的に変化する理想機能(ゼロ点比例式)を考える。直交表に制御因子(操作パラメータ)、直交表の外側に誤差因子と信号因子の水準を割り付け、得られたデータから、ばらつきの尺度となる SN 比(db)と出力を調節するための感度(db)を求める。SN 比と感度の要因効果図を作成し、操作パラメータの影響を評価し、最適水準を選定する。この手法では、ばらつきが少なく目的の出力(性能)が得られる条件(各操作パラメータの水準の組み合わせ)を得ることを目的としている。

化学反応の場合は、パラメータ設計において動的機能窓法と呼ばれる方法⁹⁾により、基本機能を考えて解析する。以下、動的機能窓法について概略を示す。

化学反応では、入力信号に時間 t 、出力 Y を反応による目的生成物の生成率として、原料 A と原料 B の反応により目的生成物 C および副生成物 D が生成するシステム(理想機能)を考える。図2に示したように化学反応が進むと仮定し、目的物の生成量が最大になる(動的機能窓が最も大きくなる)ように制御因子(操作パラメータ)の水準の組み合わせを求める。

図2の時間 t において、主原料 A の残存率を P_A 、目的生成物 C の生成率を P_C 、副生成物 D の生成率を P_D とすると、原料 A の減少率は $1 - P_A$ である。ここで、原料 A の時間あたりの減少率 $d(1 - P_A) / dt$ を原料 B との反応速度 β と考え、

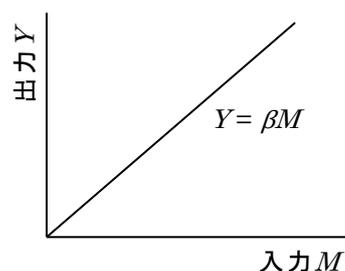


図1 品質工学における入出力の関係(理想機能)

これが原料 A の濃度 (残存率) に比例すると仮定すれば,

$$d(1 - P_A) / dt = \beta P_A \quad (1)$$

であり, これを P_A について解くと,

$$P_A = e^{-\beta t} \quad (2)$$

が得られる. 両辺の自然対数をとると,

$$-\ln P_A = \beta t \quad (3)$$

となる. 左辺を新変数 Y とおくと,

$$Y = \beta t \quad (4)$$

となる. ここで,

$$Y = -\ln P_A = \ln(1 / P_A) \quad (5)$$

である. 式(4)により, 図 1 に示したようなゼロ点比例式の理想機能と考えることができる.

この式(4)と同様にして, 図 2 の化学反応をゼロ点比例式の理想機能に変換する. 全体の反応 M_1 の反応速度を β_1 として, 出力 Y_1 を主原料 A の残存率 P_A より(6)式に示す式に変換する. 同様に, 副生成物の反応 M_2 の反応速度を β_2 として, 出力 Y_2 を副生成物 D の生成率 $P_D (= 1 - P_A - P_C)$ より(7)式に変換する.

$$Y_1 = \ln(1 / P_A) = \beta_1 t \quad (6)$$

$$Y_2 = \ln\{1 / (P_A + P_C)\} = \beta_2 t \quad (7)$$

この変換により, 全体の反応 M_1 と副生成物の反応 M_2 の関係は図 3 のようになる. 全体の反応 M_1 と副生成物の反応 M_2 とともにゼロ点比例式となる. この 2 本の直線に囲まれた機能窓を大きくしながら反応速度を上げるには, β_1 を大きくし β_2 を小さくすることができればよい.

動的機能窓法の SN 比については 2 通りの考え方があり, それぞれ反応速度差法と反応速度比法と呼ばれている. 反応速度比法は反応速度差法の簡便法と考えられている.

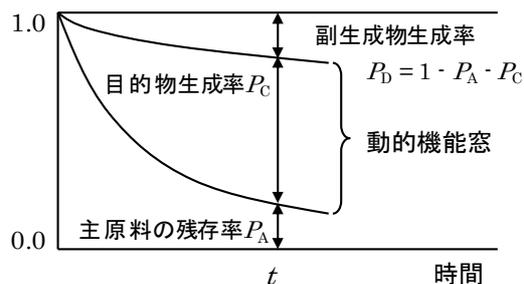


図 2 動的機能窓の概念

反応速度差法は, 全体の反応 M_1 の反応速度 β_1 と副生成物の反応 M_2 の反応速度 β_2 との差を利用して, SN 比と感度を計算し, 動的機能窓が大きくなる制御因子の組み合わせ (最適水準) を求める. 反応速度比法では, β_1 と β_2 の比を利用して SN 比と感度を計算し, 制御因子の最適水準の組み合わせを求める.

図 2 において, 時間 t_1, t_2, \dots, t_k における主反応の変換後の出力 $Y_{11}, Y_{12}, \dots, Y_{1k}$ および副反応の変換後の出力 $Y_{21}, Y_{22}, \dots, Y_{2k}$ をデータとして採取し, 反応速度差法の SN 比および感度を次の式より計算する⁹⁾.

$$\begin{aligned} \text{総変動 } S_T &= \sum \sum Y_{ij}^2 \\ &= Y_{11}^2 + Y_{12}^2 + \dots + Y_{2k}^2 \end{aligned} \quad (f=2k) \quad (8)$$

$$\text{有効除数 } r = t_1^2 + t_2^2 + \dots + t_k^2 \quad (9)$$

$$\text{線形式 } L_1 = Y_{11} t_1 + Y_{12} t_2 + \dots + Y_{1k} t_k \quad (10)$$

$$\text{線形式 } L_2 = Y_{21} t_1 + Y_{22} t_2 + \dots + Y_{2k} t_k \quad (11)$$

$$\text{入力 (時間) の効果 } S_\beta = (L_1 + L_2)^2 / 2r \quad (f=1) \quad (12)$$

$$\beta_1 \text{ と } \beta_2 \text{ の傾きの差 } S_{M \times \beta} = (L_1 - L_2)^2 / 2r \quad (f=1) \quad (13)$$

$$\text{誤差変動 } S_e = S_T - S_\beta - S_{M \times \beta} \quad (14)$$

$$\text{誤差分散 } V_e = S_e / (2k - 2) \quad (15)$$

速度差法の SN 比

$$\hat{\eta} \text{ (db)} = 10 \log \{1 / 2r \times (S_{M \times \beta} - V_e) / V_e\} \quad (16)$$

速度差法の感度

$$\hat{S} \text{ (db)} = 10 \log \{1 / 2r \times (S_{M \times \beta} - V_e)\} \quad (17)$$

反応全体の感度

$$\hat{S}^* \text{ (db)} = 10 \log \{1 / 2r \times S_\beta - V_e\} \quad (18)$$

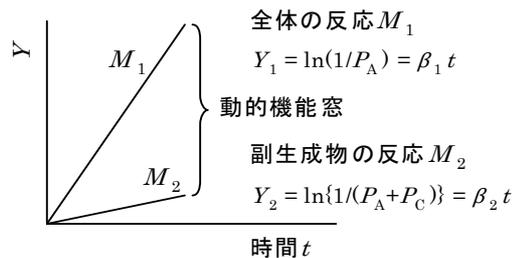


図 3 反応速度の動的機能窓

反応速度比法の SN 比および感度は次の式により計算する⁹⁾。

$$\beta_1 = 1/t \times \ln(1/P_A) \quad (19)$$

(未反応：望大特性)

$$\beta_2 = 1/t \times \ln\{1/(P_A + P_C)\} \quad (20)$$

(副反応：望小特性)

$$\eta_1 = -10 \log(1/\beta_1^2) \quad (21)$$

$$\eta_2 = -10 \log \beta_2^2 \quad (22)$$

速度比法の SN 比

$$\begin{aligned} \eta(\text{db}) &= 10 \log(\beta_1^2 / \beta_2^2) \\ &= -10 \log(1/\beta_1^2) - 10 \log \beta_2^2 \\ &= \eta_1 + \eta_2 \end{aligned} \quad (23)$$

速度比法の感度

$$S(\text{db}) = 10 \log \beta_1^2 \quad (24)$$

動的機能窓法は次の手順により解析する。化学反応の基本機能を考え、入出力のシステムを決定する。直交表に制御因子および誤差因子を割り付け、直交表の各行の条件に従いデータを収集し、それぞれの行に対し SN 比および感度を計算する。得られた SN 比および感度から、制御因子の水準ごとに平均値を求めて要因効果図を作成し、図 3 に示す動的機能窓が大きくなる制御因子の組み合わせ（最適水準となる組み合わせ）を求める。最適水準および現行条件について、SN 比および感度の推定、確認実験を行い SN 比および感度を求める。SN 比および感度の推定値と確認実験による値に大きな差がなければ、再現性が得られており想定した化学反応のシステムは正しい、大きな差があればそのシステムにはどこか問題があることになる。SN 比および感度は推定値と実験結果の差が±3 db以内であれば再現性が得られている¹⁰⁾とされている。

2. 2 実験モデル

造粒工程は、品質工学では化学反応であると捉えて、動的機能窓法により最適化を考える。原料粉末を造粒し、目的範囲のサイズの造粒物を目的物とし、造粒されていない原料を未反応物、目的サイズ以上の造粒物を副生成物とする。

流動層造粒法は、一つの装置で原料の混合から造粒、乾燥を行い、軽質で圧縮性の良い顆粒を造粒する方法である。流動層造粒機の容器に粉末の原料を仕込み、容器下部より温風を供給し、原料

を流動化させる。流動化させた粉末に対し、上部から結合剤溶液をスプレーし、粉末同士を結合させるとともに、容器下部からの温風により結合した粉末を乾燥しながら造粒する。また、結合剤溶液のスプレー終了後、引き続き温風を送り、造粒物を乾燥させる。図 4 に流動層造粒機の概略を示す。

今回、流動層造粒法の基本機能として、図 2 および図 3 に示したように造粒が進行すると考え、錠剤成形用顆粒の造粒について動的機能窓法の手法を適用した。表 1 に本実験で使用した錠剤の処方を示す。なお、表 1 に示したステアリン酸マグネシウム(Mg-St)は、錠剤を成形するとき錠剤成形用顆粒に添加するため、造粒までを行った本実験では使用していない。原料はアセトアミノフェン（イワキ, 局方）、乳糖(DFE pharma, Pharmatose® 200M)、コーンスターチ（日本食品化工, 日食コーンスターチW）およびヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達, HPC-L）を使用した。

造粒には流動層造粒機（パウレック, FD-LAB-1）を使用した。流動層造粒法では、造粒物の乾燥までを行うのが一般的であるが、結合剤溶液のスプレー終了後の乾燥工程において、造粒物の一部

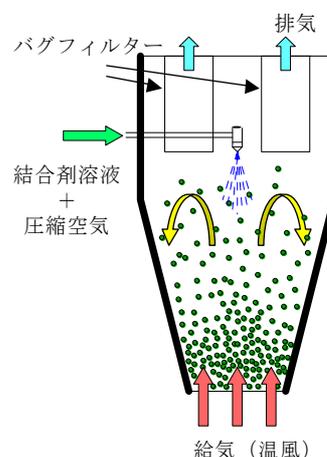


図 4 流動層造粒機の概略図

表 1 錠剤の処方

アセトアミノフェン	30 %
乳糖/コーンスターチ	66 %
ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)	3.5 %
ステアリン酸マグネシウム(Mg-St)*	0.5 %
合計	100 %

*ステアリン酸マグネシウムは錠剤成形時に添加する。今回は造粒まで実施のため使用していない。

が破壊され粒子径が小さくなるため、造粒物は送風乾燥機による棚式乾燥とした。なお、乾燥中および乾燥後の造粒物は必要に応じて軽くほぐす程度にとどめ、整粒は行わなかった。

造粒物の物性に影響を及ぼす制御因子として、これまで本機を使用して造粒を行ってきた経験より、スプレーノズルの位置（高さ）、結合剤溶液濃度、結合剤溶液のスプレー速度、スプレー空気圧（アトマイズ空気量）、給気温度、給気風量、原料仕込量および賦形剤（乳糖/コーンスターチ）比率の8項目の操作パラメータを選定した。操作パラメータそれぞれの水準は、操作パラメータの影響を評価するため、本機において可能なできる限り広い範囲を設定した。選定した制御因子とその水準、現在標準として使用している条件（現行条件）を表2に示す。

表3に制御因子を割り付けた L_{18} 直交表を示す。反応速度比法は1点のデータでも解析できるが、反応速度差法による解析を行うため、結合剤溶液を1/2量スプレーした時点で造粒を終了する（造粒時間 1/2T）条件と、全量スプレーして造粒を終了する条件（造粒時間 1/1T）の2点のデータを誤差因子として解析に使用した（反応速度差法では、3点以上、できる限り多くのデータが望ましい）。なお、直交表の各行ごとに結合剤溶液のスプレー時間（入力 t の水準）が異なるので、直交表の右

側に示した。

入力信号 M に時間 t 、造粒後の粒子径 $75 \mu\text{m}$ 以下の粉末を未反応物、 $75 \sim 500 \mu\text{m}$ の造粒物を目的物、 $500 \mu\text{m}$ 以上の造粒物を過剰反応物として、その残存率および生成率から主反応と副反応の出力 Y_1, Y_2 に変換し解析に使用した。

なお、原料のアセトアミノフェンは、コーミル（パウレック、QC-197S）を使用し、 $500 \mu\text{m}$ 以上の粒子を除去してから使用した。ヒドロキシプロピルセルロースを除く原料は、3水準の乳糖とコーンスターチの比率ごとに、攪拌混合機を使用して一括して混合し造粒試験に供した。図5に3水準の原料混合物の粒度分布測定結果を示す。いずれも原料混合物の75%以上が粒子径 $75 \mu\text{m}$ 以下であった。

表2 流動層造粒法の制御因子（操作パラメータ）と水準

因子 \ 水準	1	2	3	現行条件
A ノズル位置	標準	高い	-	標準
B 結合剤液濃度(%)	5	7	10	7
C スプレー液速度(g/min)	5	10	15	12
D スプレー空気圧(Mpa)	0.6	0.1	0.2	0.1
E 給気温度(°C)	60	70	80	70
F 給気風量(m ³ /h)	30	40	50	40
G 仕込量(g)	700	1000	1500	1000
H 賦形剤比率	5:5	7:3	9:1	7:3

表3 直交表 L_{18} へのパラメータの割付と各行の造粒時間

行\列	A	B	C	D	E	F	G	H	造粒時間（スプレー時間）	
	ノズル位置	結合剤液濃度	スプレー液速度	スプレー空気圧	給気温度	給気風量	仕込量	賦形剤比率	1/2T	1/1T
1	標準	5	5	0.06	60	30	700	5:5	49'00"	98'00"
2	標準	5	10	0.1	70	40	1000	7:3	35'00"	70'00"
3	標準	5	15	0.2	80	50	1500	9:1	35'00"	70'00"
4	標準	7	5	0.06	70	40	1500	9:1	75'00"	150'00"
5	標準	7	10	0.1	80	50	700	5:5	17'30"	35'00"
6	標準	7	15	0.2	60	30	1000	7:3	16'40"	33'20"
7	標準	10	5	0.1	60	50	1000	9:1	35'00"	70'00"
8	標準	10	10	0.2	70	30	1500	5:5	26'15"	52'30"
9	標準	10	15	0.06	80	40	700	7:3	8'10"	16'20"
10	高い	5	5	0.2	80	40	1000	5:5	70'00"	140'00"
11	高い	5	10	0.06	60	50	1500	7:3	52'30"	105'00"
12	高い	5	15	0.1	70	30	700	9:1	16'20"	32'40"
13	高い	7	5	0.1	80	30	1500	7:3	75'00"	150'00"
14	高い	7	10	0.2	60	40	700	9:1	17'30"	35'00"
15	高い	7	15	0.06	70	50	1000	5:5	16'40"	33'20"
16	高い	10	5	0.2	70	50	700	7:3	24'30"	49'00"
17	高い	10	10	0.06	80	30	1000	9:1	17'30"	35'00"
18	高い	10	15	0.1	60	40	1500	5:5	17'30"	35'00"

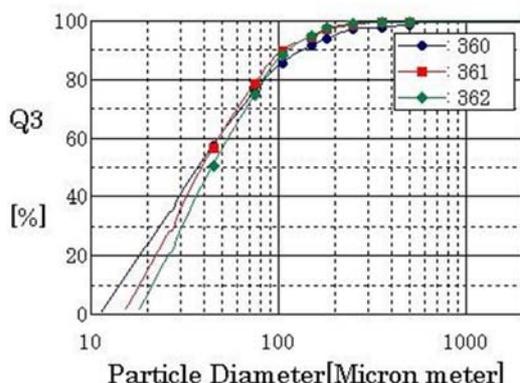


図5 3水準の原料混合物の粒度分布測定結果
乳糖：コーンスターチ比率
●360：5:5 ■361：7:3 ◆362：9:1

2. 3 動的機能窓法による解析および造粒物の評価

L_{18} 直表の各行に従って造粒した造粒物は 60 °C の送風乾燥機内で乾燥した。乾燥した造粒物は、電磁式振とうふるい機（筒井理化学器械、VSS-50 形）により、目開き 500, 355, 250, 150 および 75 μm のふるい（直径 200 mm）を使用して、50 g を 10 分間分級し、それぞれの区分の割合を求めた。分級したデータを使用して、動的機能窓法の手法（反応速度差法，反応速度比法）により各行の SN 比および感度を求め解析した。

解析後は、SN 比の最適（最高）水準を設定し、現行条件（スプレー速度 12 g/min）とともに、SN 比

および感度を推定した後、造粒後の実験値とを比較して実験モデルの検証を行った。

また、各造粒物は、ふるい分け式粒度分布測定装置（セイシン企業，ロボットシフター RPS-85c）による粒度分布測定，赤外線水分計（ケット科学研究所，FD-100）による水分量測定，粉体物性測定装置（セイシン企業，マルチテスター MT-1001）によるかさ密度（ゆるめ，かため）および安息角測定を行った。なお，粉体物性は結合剤溶液を全量スプレーした造粒物（1/1T）のみ測定し，分散分析により操作パラメータの影響を評価した。

3. 結果と考察

3. 1 動的機能窓法による操作パラメータの解析

表 3 の L_{18} 直交表に従い造粒し，分級により未反応物，目的物，過剰反応物それぞれの比率を求めた結果，および SN 比と感度（反応速度差法および反応速度比法）の計算結果を表 4 に示す。また，造粒物の粒度分布および粉体物性等の測定結果を表 5 に示す。

なお， L_{18} 直交表の No.6 および No.9 は，かなり湿った状態での造粒となったため造粒中盤以降で流動不良が発生した。それ以外の条件では特に問題なく造粒は終了した。また，No.16 の造粒物は，サンプル量 50 g ではふるいの目詰まりが発生

表 4 実験 No.ごとの造粒物の分級結果，SN 比および感度の計算結果

No.	造粒時間 1/2T			造粒時間 1/1T			反応速度差法		反応速度比法	
	過剰反応	目的物	未反応物	過剰反応	目的物	未反応物	SN比(db)	感度(db)	SN比(db)	感度(db)
1	0.001000	0.922831	0.076170	0.003401	0.983997	0.012603	-20.55	-32.75	64.55	-26.36
2	0.000199	0.884592	0.115208	0.000598	0.974282	0.025120	-17.42	-31.32	77.84	-24.94
3	0.000399	0.762932	0.236669	0.000598	0.894075	0.105326	-21.46	-35.45	71.01	-28.91
4	0.000599	0.908184	0.091218	0.007381	0.975065	0.017554	-24.59	-37.13	58.31	-30.71
5	0.000000	0.949081	0.050919	0.000798	0.936727	0.062475	-26.96	-26.90	75.98	-19.86
6	0.004193	0.845647	0.150160	0.002195	0.938136	0.059669	-16.74	-26.98	54.33	-20.36
7	0.000200	0.776069	0.223732	0.000999	0.857486	0.141515	-26.72	-36.39	69.66	-29.61
8	0.000200	0.649720	0.350080	0.000200	0.834499	0.165301	-14.57	-35.05	75.72	-28.68
9	0.043054	0.946183	0.010763	0.275463	0.716763	0.007774	-18.53	-16.04	28.10	-8.62
10	0.000000	0.416650	0.583350	0.000200	0.472233	0.527567	-34.81	-51.97	74.82	-45.11
11	0.004195	0.955054	0.040751	0.030370	0.961239	0.008392	-26.59	-32.40	47.59	-25.75
12	0.002992	0.930182	0.066826	0.209372	0.785244	0.005384	-1.61	-22.20	30.10	-15.77
13	0.000000	0.861394	0.138606	0.000600	0.932627	0.066773	-32.17	-40.26	77.44	-33.53
14	0.000000	0.797162	0.202838	0.000200	0.890042	0.109759	-19.23	-29.39	85.20	-22.69
15	0.005600	0.876800	0.117600	0.047343	0.931482	0.021175	-7.29	-24.67	41.22	-18.31
16	0.000399	0.487047	0.512555	0.000397	0.548054	0.451549	-25.64	-40.97	63.72	-34.10
17	0.079346	0.883373	0.037281	0.271440	0.718389	0.010172	-19.59	-23.59	26.47	-16.36
18	0.000400	0.863236	0.136364	0.019431	0.956931	0.023638	-2.99	-25.36	48.88	-19.15

造粒物50 gを分級。No.16のみ25 gを分級。

したため、サンプル量 25 g で未反応物、目的物および過剰反応物の分級を行った。

反応速度差法における SN 比および感度の要因効果図を図 6 に示す。また、図 7 に反応速度比法における SN 比および感度の要因効果図を示す。各要因効果図において、各制御因子について分散分析を行った結果より、*印は危険率 5 % で有意であること、**印は危険率 1 % で有意であることを示している。

図 6 の反応速度差法の SN 比の要因効果図より、制御因子 C (結合剤溶液のスプレー速度) の効果が大きく、スプレー速度が高い(15 g/min)ほど SN 比が高くなっている。また、制御因子 E (給気温度) は、効果は小さいが E2 水準(給気温度 70 °C)において SN 比が高くなっており、本装置、本処方において適切な温度設定値 (または設定範囲) が存在すると考えられた。

反応速度差法の感度の要因効果図より、制御因子 B (結合剤溶液濃度) および C (スプレー速度) の水準の高い方 (B3 および C3) が、すなわち結合力および造粒中の水分量の高い方が、感度に大きく影響しプラス方向に働くことがわかった。一方、制御因子 D (スプレー空気圧) および G (仕込量) は水準の高い方 (D3 および G3) が、すなわちスプレー液滴が微細およびスプレー液滴の付着する対象が多量である場合が、感度に大きく影

響しマイナス方向に働くことがわかった。

反応速度差法の感度は(17)式より求められ、 $\beta_1^2 - \beta_2^2$ に比例しており、造粒速度と捉えることができる。表 4 において、造粒物に微粉(未反応物)の比率が高い No.10 や No.16 は感度が低い値を示し、造粒が進んでいないことを示している。逆に、感度が高い値の No.9 や No.12 では、造粒時間が比較的短いにも関わらず造粒が進み、500 μm 以上の過剰反応物の比率がかなり高くなっている。感度の値が高すぎると過剰反応物 (過剰造粒物) の比率も高くなるので、感度の設定には注意が必要と考えられた。

流動層造粒法では、一般的に、スプレー速度(制御因子 C) が高い条件では水分量が多い状況で造粒が進むため、粒子径は全体的に大きくなる。一方、スプレー速度が低い状態では乾燥した状況で造粒が進むため、造粒物には微粉が多くなる。反応速度差法による解析では、データ数 2 点のため信頼性が足りないと思われるが、流動層造粒法における造粒の一般的な傾向と一致した結果となった。

反応速度比法については、図 7 に示した SN 比の要因効果図より、制御因子 C (スプレー速度) 及び D (スプレー空気圧) の効果が(分散分析の結果有意ではないが) 比較的大きく、スプレー速度が低いほど、スプレー空気圧が高いほど SN 比

表 5 実験 No.ごとの造粒物の粉体物性測定結果

No.	粒子径(μm) 1/2T			粒子径(μm) 1/1T			造粒物の水分量(%)		ゆるめかさ密度 (g/cm^3)	かためかさ密度 (g/cm^3)	安息角 ($^\circ$)
	D10	D50	D90	D10	D50	D90	1/2T	1/1T			
1	73.3	154.4	245.2	111.4	231.4	374.1	2.5	2.2	0.28	0.33	42.3
2	60.1	132.6	204.1	87.8	178.5	294.4	1.7	1.7	0.31	0.37	41.9
3	43.6	95.0	163.7	53.8	123.1	197.8	1.0	1.2	0.37	0.46	40.3
4	58.0	147.1	269.2	120.3	243.5	374.8	0.9	1.3	0.35	0.41	42.5
5	48.1	112.4	201.6	65.0	153.2	259.6	1.9	2.1	0.30	0.37	43.0
6	60.9	115.6	196.2	83.1	146.2	227.7	2.4	2.4	0.39	0.46	42.0
7	36.5	89.4	193.7	58.7	143.6	268.5	0.8	1.0	0.38	0.49	42.5
8	36.3	80.3	149.1	57.3	119.6	193.5	3.4	2.8	0.30	0.38	40.5
9	48.8	170.1	401.7	157.5	364.4	593.2	1.6	1.7	0.34	0.37	40.9
10	26.2	44.4	116.1	35.1	55.6	124.1	2.1	2.2	0.46	0.60	39.8
11	72.7	168.4	293.0	141.1	281.4	434.3	2.0	2.0	0.35	0.40	38.8
12	83.0	161.2	271.7	159.3	311.8	501.9	1.0	1.2	0.51	0.54	39.3
13	40.1	90.2	161.1	62.7	126.4	226.8	1.5	1.6	0.36	0.45	41.6
14	46.8	106.9	181.4	66.7	137.0	214.0	0.9	1.0	0.33	0.42	41.0
15	49.4	163.0	314.2	138.7	276.4	448.5	3.5	3.4	0.33	0.37	42.3
16	30.5	65.2	145.8	27.9	70.4	147.2	1.2	1.2	0.41	0.57	46.6
17	48.0	167.3	448.5	175.9	385.6	567.0	1.0	1.2	0.36	0.39	41.3
18	48.5	124.6	234.3	114.6	231.5	377.8	3.7	3.5	0.33	0.38	39.6

D10, D50, D90は、粒度分布測定による累積質量分布において、それぞれ10%, 50%, 90%に相当する粒子径を示す。

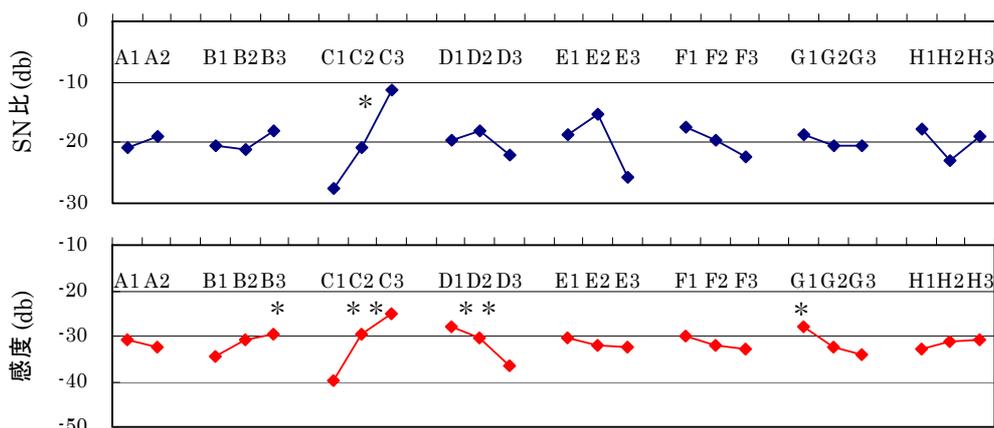


図 6 反応速度差法による SN 比および感度の要因効果図
 A : ノズル高さ, B : 結合剤溶液濃度, C : スプレー速度, D : スプレー空気圧,
 E : 給気温度, F : 給気風量, G : 原料仕込量, H : 賦形剤比率
 * : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

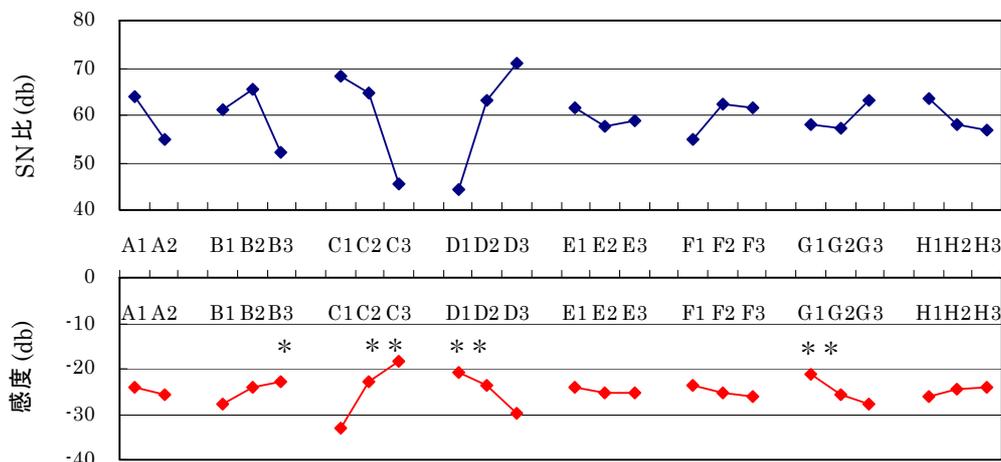


図 7 反応速度比法による SN 比および感度の要因効果図
 A : ノズル高さ, B : 結合剤溶液濃度, C : スプレー速度, D : スプレー空気圧,
 E : 給気温度, F : 給気風量, G : 原料仕込量, H : 賦形剤比率
 * : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

が高くなる結果となった。しかし、他の制御因子も含めて、反応速度差法の効果とは反対方向となっている。

反応速度比法の感度は反応速度差法と同様に、制御因子 B (結合剤溶液濃度) および C (スプレー速度) の水準の高い方 (B3 および C3) がプラス方向に、制御因子 D (スプレー空気圧) および G (仕込量) が水準の高い方 (D3 および G3) がマイナス方向に働いている。感度は造粒速度と捉えることができるため、各操作パラメータの感度への影響は、反応速度差法と同様の傾向を示したと考えられた。

反応速度比法において、各操作パラメータの SN 比への効果が反応速度差法と反対となっていることについて、副反応となる過剰造粒が極めて少ないことが影響していると考えられた。反応速度比法において、 L_{18} 直交表の各行の SN 比は(21)~(23)式により算出される。しかし、過剰造粒が極めて少ない場合、(21)式で求められる主反応の SN 比 η_1 に対して(22)式で求められる過剰造粒の SN 比 η_2 の値がかなり大きいため、(23)式で示される反応全体の SN 比に影響したと考えられた。具体的に示すと、表 4 より No.10 の SN 比は 74.82 db であり全体で 6 番目に高い値であるが、主反応

および副反応の SN 比の値は、 $\eta_1 = -45.11(\text{db})$ 、 $\eta_2 = 119.92(\text{db})$ であり、 η_1 の値が最も小さく、 η_2 の値がかなり大きくなっている。一方、No.12 の SN 比は 30.10 db であり全体で 16 番目（反応速度差法では 1 番目）の値であるが、主反応および副反応の SN 比の値は、 $\eta_1 = -15.77(\text{db})$ （全体で 2 番目に高い値）、 $\eta_2 = 45.87(\text{db})$ であり、No.10 の場合と比較して η_1 と η_2 の差が小さくなっている。さらに、No.10 と No.12 について、横軸に時間 t 、縦軸に(6)、(7)式により変換した出力 Y_1 および Y_2 をプロットしたグラフ（図 8、ゼロ点比例式として図示）を比較すると、SN 比が高い値の No.10 の方が動的機能窓が小さく、SN 比が低い値の No.12 の方が動的機能窓が大きくなっており、動的機能窓法の目的に合っていない。No.10 と同様に、過剰造粒物が極めて少ない No.13 と No.16 も、SN 比は高い値であるが、主反応の造粒速度が低いため動的機能窓は小さくなっていた。

造粒にパラメータ設計を適用した文献では、反応速度比法の適用により造粒工程の解析がうまくいった事例が紹介されている^{6,11-16}。しかし、今回設定した流動層造粒法の実験モデルでは、主反応の感度（造粒速度）が低いにも関わらず、過剰反応が極めて少なく β_2 の値が SN 比の値に大きく影響したために、反応速度比法では造粒のシステムを正しく評価できなかつたと考えられた。これより、実験モデルの設定においてどこか問題点があることが示された。

これらの結果より、今回の実験モデルでは反応速度差法が流動層造粒法の工程の評価に適していた。ばらつきの制御に関する SN 比については、結合剤溶液のスプレー速度、スプレー空気圧が重

要工程パラメータ(CPP)であることがわかった。また、造粒速度に関する感度については、結合剤溶液濃度、結合剤溶液のスプレー速度、スプレー空気圧および原料の仕込量が重要工程パラメータ(CPP)であることがわかった。

3. 2 操作パラメータの粉体物性への影響

粉体物性は、結合剤溶液を全量スプレーした造粒物(1/1T)について分散分析を行い、操作パラメータの影響を評価した。なお、賦形剤の乳糖とコーンスターチの比率は、造粒物の粒度分布、かさ密度および水分量に影響する。すなわち、コーンスターチは配合比率が高いと、造粒物が微細化する、かさ密度が低くなる、水分量が多くなる傾向を示す。

粒度分布の測定結果より、操作パラメータについての分散分析には累積質量分布における 50 % 粒子径(D50)と 90 % 粒子径(D90)のデータを使用した。図 9 に 50 % 粒子径(D50)の要因効果図を示す。結合剤溶液のスプレー速度およびスプレー空気圧が粒子径へ及ぼす影響が大きかった。スプレー速度は造粒時の水分量に影響するため、スプレー速度の高い条件では粒子径が粗くなった。また、No.9 や No.12 など造粒時間が短時間の条件では、固くて丸い形状の粗粒が多くなった。スプレー空気圧は、結合剤溶液の液滴径を制御する条件であり、スプレー空気圧が高い条件では液滴径が小さくなるため、粒子径が微細化した。なお、スプレー速度は 50 % 粒子径、90 % 粒子径ともに危険率 5 % で有意に、スプレー空気圧は 50 % 粒子径では危険率 5 % で有意、90 % 粒子径では危険率 1 % で有意となった。スプレー速度、スプレー空気圧(アトマイズ風量)が粒子径に対する重要工程パラメ

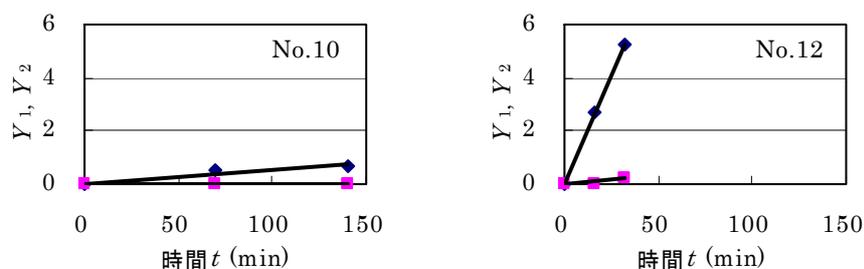


図 8 L_{18} 直交表における時間 t と出力 Y_1 、 Y_2 との関係（動的機能窓、ゼロ点比例式）
 左：No.10（動的機能窓小） 右：No.12（動的機能窓大）
 ◆：主反応 M_1 の出力 Y_1 ■：副反応 M_2 （過剰造粒）の出力 Y_2

ータ(CPP)であることがわかった。

ゆるめかさ密度およびかためかさ密度は、要因効果図(図 10, 11)を作成した結果、スプレー空気圧が高くなるほどかさ密度が大きくなる傾向を示したが、分散分析の結果、操作パラメータ間に

有意差は認められず、重要工程パラメータは見いだせなかった。安息角についても、分散分析の結果、スプレー速度が高くなるほど安息角が小さくなる傾向を示したが、重要工程パラメータは見いだせなかった(図 12)。

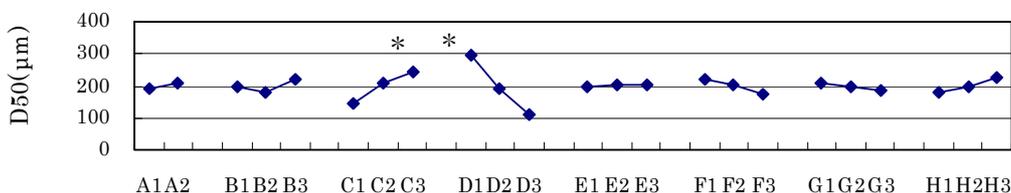


図 9 50%粒子径(D50)の要因効果図

A: ノズル高さ, B: 結合剤溶液濃度, C: スプレー速度, D: スプレー空気圧,
E: 給気温度, F: 給気風量, G: 原料仕込量, H: 賦形剤比率
*: $p < 0.05$

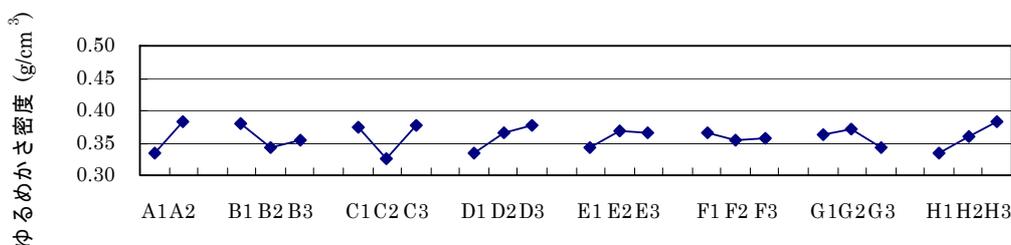


図 10 ゆるめかさ密度の要因効果図

A: ノズル高さ, B: 結合剤溶液濃度, C: スプレー速度, D: スプレー空気圧,
E: 給気温度, F: 給気風量, G: 原料仕込量, H: 賦形剤比率

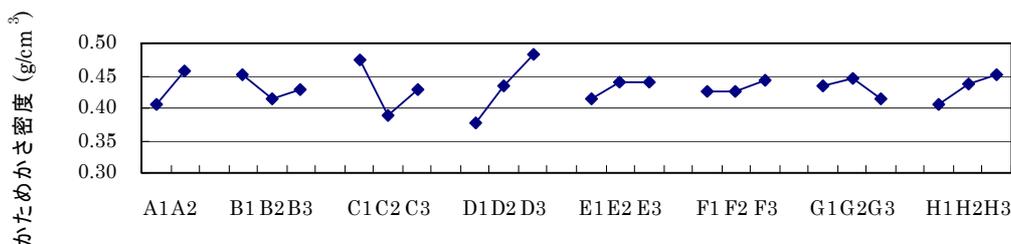


図 11 かためかさ密度の要因効果図

A: ノズル高さ, B: 結合剤溶液濃度, C: スプレー速度, D: スプレー空気圧,
E: 給気温度, F: 給気風量, G: 原料仕込量, H: 賦形剤比率

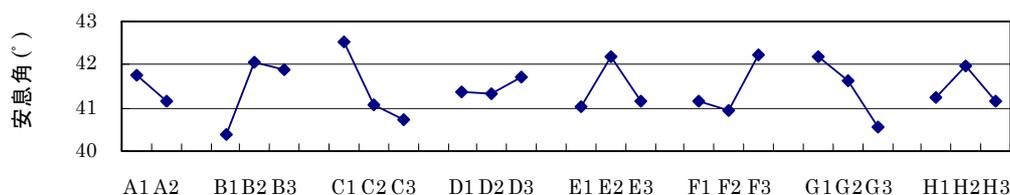


図 12 安息角の要因効果図

A: ノズル高さ, B: 結合剤溶液濃度, C: スプレー速度, D: スプレー空気圧,
E: 給気温度, F: 給気風量, G: 原料仕込量, H: 賦形剤比率

3. 3 確認実験による実験モデルの検証

SN 比および感度の推定には反応速度差法の結果 (図 6) を使用した。図 6 の反応速度差法の要因効果図より、SN 比が最も高くなる操作パラメータの組み合わせ (最適水準) は A2, B3, C3, D2, E2, F1, G1, H1 であった。流動層造粒機の現行条件は、表 1 の水準を使用して示すと A1, B2, C2-C3, D2, E2, F2, G2, H2 であり、制御因子 C (スプレー速度) は C2 と C3 の中間の 12 g/min を使用している。

ここで、最適水準と現行条件の比較を容易にするため、最適水準の賦形剤比率を現行条件に合わせ H2 水準(7:3)とした。A2, B3, C3, D2, E2, F1, G1, H2 の組み合わせを最適条件として、最適条件と現行条件の造粒条件、SN 比と感度の推定値を表 6 に示す。なお、SN 比と感度の推定において、現行条件のスプレー速度は C2 と C3 の値を比例配分して計算に使用した。

表 6 の各行の条件に従い造粒し、造粒物の分級、粉体物性測定、SN 比および感度を求めた結果を表 7 に示す。また、表 8 に最適条件と現行条件の SN 比および感度を確認した結果を示す。表 8 より、感度については最適条件と現行条件のどちらも推定値と実験結果がよく一致しており、約 9 db の利得 (最適条件と現行条件との差) が得られており感度が改善している。しかし、SN 比につい

ては最適条件と現行条件のどちらも推定値と実験結果の値が大きく異なっており、確認実験の結果が低い値となっている。また、利得も推定値(14.42 db)から確認実験の結果(8.76 db)と改善の程度が小さくなっている。確認実験において、反応速度差法の SN 比の値が低くなり再現性が良くない原因として、実験モデルの設定において 2 つの問題点があったと考えられた。

1 つ目の問題点として、実験モデルの給気風量 (制御因子 F) が一定であることが考えられた。流動層造粒法において、原料および造粒物を流動化させるための風量 (風速) は粒子径や密度に依存して最適な範囲が存在する。造粒の初期は粒子が細かいために流動化風量 (風速) は小さく、造粒の進捗に合わせて流動化風量を大きくする必要がある^{1,2)}。また、造粒中は流動層造粒機内の水分量が高いと造粒速度が大きく、一定の水分量を超えると造粒が急激に進むことも知られている^{1,3)}。そのため、造粒の進捗状況を観察し、適切な給気風量に調節することが必要とされている^{1,2)}。

本実験の L₁₈ 直交表の各行に設定した造粒条件では、それぞれの実験における造粒時間、造粒中に到達する水分量が異なるため、造粒中は一定の給気風量を保持するように調整を行っている。図 13 に、造粒の後半で給気風量が不足したと思われる条件として No.5, 給気風量が適正であったと思われる条件として No.12, および確認試験の最適

表 6 最適条件と現行条件の操作パラメータと SN 比および感度の推定値

	ノズル位置	結合剤液濃度	スプレー液速度	スプレー空気圧	給気温度	給気風量	仕込量	賦形剤比率	SN比(db)	感度(db)
最適条件	A2	B3	C3	D2	E2	F1	G1	H2	-1.62	-17.59
	高	15%	15 g/min	0.1 MPa	70 °C	30 m ³ /h	700 g	7:3		
現行条件	A1	B2	C2-C3	D2	E2	F2	G2	H2	-16.03	-26.46
	標準	10%	12 g/min	0.1 MPa	70 °C	40 m ³ /h	1000 g	7:3		

表 7 最適条件と現行条件の造粒物の分級、粉体物性測定結果、SN 比および感度の計算結果

	造粒時間 1/2T			造粒時間 1/1T			反応速度差法		反応速度比法	
	過剰反応	目的物	未反応物	過剰反応	目的物	未反応物	SN比(db)	感度(db)	SN比(db)	感度(db)
最適条件	0.003783	0.952210	0.044006	0.012762	0.965304	0.021934	-14.93	-16.80	40.70	-9.89
現行条件	0.012178	0.956478	0.031344	0.061714	0.925704	0.012582	-23.69	-25.99	52.81	-19.12

	粒子径(μm) 1/2T			粒子径(μm) 1/1T			造粒物の水分量(%)		ゆるめかさ密度	かためかさ密度	安息角 (°)
	D10	D50	D90	D10	D50	D90	1/2T	1/1T	(g/cm ³)	(g/cm ³)	
最適条件	79.2	167.7	282.1	128.5	252.1	370.0	1.9	1.6	0.41	0.46	37.9
現行条件	77.1	163.0	310.0	111.7	236.4	429.1	1.7	2.4	0.28	0.33	41.6

表 8 最適条件と現行条件の SN 比および感度の確認結果（反応速度差法）

	推定値		実験結果	
	SN比(db)	感度(db)	SN比(db)	感度(db)
最適条件	-1.62	-17.59	-14.93	-16.80
現行条件	-16.03	-26.46	-23.69	-25.99
利得	14.42	8.87	8.76	9.19

条件と現行条件について、横軸に時間 t 、縦軸に出力 Y_1 および Y_2 をプロットしたグラフを示す。スプレー時間 $1/2T$ と $1/1T$ の 2 回に分けて造粒しているためばらつきが含まれているが、全ての実験条件においてスプレー時間 $1/1T$ は β_1 の近似直線の下側にあり値が低くなっていた。図 3 の主反応 M_1 のように反応速度 β_1 を高い値で一定に保持するためには、保持するためのエネルギーを与え続ける必要がある。流動層造粒法の場合は、エネルギーに相当するものが給気風量であり、本来、造粒の進捗に合わせて風量を増加させる必要がある。本実験では、風量一定としたためエネルギー（風量）不足となり、造粒後半において造粒速度に相当する β_1 が低下し、図 14 に示した模式図のように理想機能からのずれが発生し、推定値と確認試験の SN 比の差違（SN 比が低くなる）に影響したと考えられた。

2 つ目の問題点として、流動層造粒法の特徴が影響したと考えられた。すなわち、錠剤成形用顆粒の処方は予め決められており、所定量の結合剤溶液をスプレーする（ $1/1T$ が相当する）必要がある。給気風量も影響すると思われるが、造粒初期においては細かい粒子同士の付着（凝集造粒）により β_1 の速度で造粒が進行する。しかし、造粒が進行し未反応の粒子が少なくなると、粗い造粒物

同士の付着および造粒された粒子表面への結合剤溶液の付着（被覆造粒）へと変化して造粒速度（粒子径が増大する速度）が低下し、造粒物の粒子径の増大が飽和したような状態になると考えられた。No.9 や No.12 および最適条件などは、固くて丸い形状の粗粒が多かったことより、造粒時間が短時間であっても被覆造粒になっていたと考えられた。造粒の進行により凝集造粒から被覆造粒へ変化したことも、図 14 の模式図に示したように理想機能からのずれが発生し、推定値と確認試験の SN 比の差違に影響したと考えられた。

以上、最適条件および現行条件について、確認実験を行い反応速度差法により解析を行った結果、造粒速度に関する感度は推定値と実験結果が良く一致しており再現性が得られていた。感度については約 9 db の改善が得られた。しかし、ばらつきに関する SN 比は実験結果が推定値よりかなり低い値であり、再現性は良くなかった。その原因として、給気風量一定の条件により造粒後半で風量が不足すること、造粒の様式が凝集造粒から被覆造粒へ変化したことが考えられた。

流動層造粒法は錠剤成形用顆粒の調製において便利な製造方法であるが、多くの操作パラメータのバランスにより造粒が成り立っていること、造粒の進捗に合わせて操作パラメータを調節する必要があるなど、複雑なシステムである。今回の実験モデルのように操作パラメータの影響を調べるだけでは、簡単に工程を理解できないことがわかった。錠剤成形用顆粒は、造粒物の物性の評価だけでなく、錠剤に成形した後の物性も評価する必要がある。本実験で造粒した顆粒について、粒子径別の薬物含量、錠剤の成形性、硬度および薬物溶出性などの評価が残っている。これらの評価を

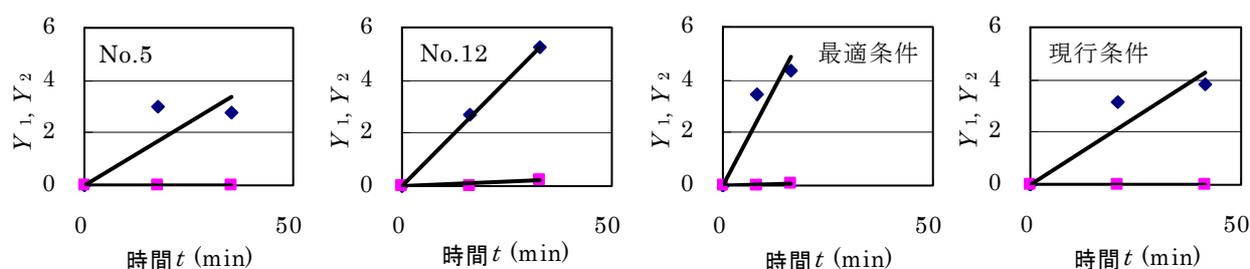


図 13 時間 t と出力 Y_1, Y_2 との関係（動的機能窓，ゼロ点比例式）
 左から No.5（造粒後半で給気風量不足），No.12（給気風量が適正），最適条件，現行条件
 ◆：主反応 M_1 の出力 Y_1 ■：副反応 M_2 （過剰造粒）の出力 Y_2

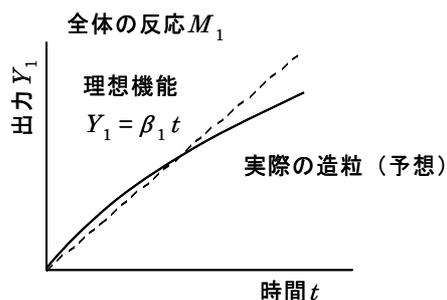


図 14 流動層造粒法における理想機能と実際の造粒とのずれ (模式図)
破線：理想機能 $Y_1 = \beta_1 t$
実線：実際の造粒 (予想)

行った後、流動層造粒法の工程を理解するための新しい実験モデルを考え、実施したいと考えている。

4. まとめ

品質工学におけるパラメータ設計の手法を流動層造粒法に適用し、造粒における操作パラメータが製品品質(造粒物の物性)に及ぼす影響の評価、重要工程パラメータの特定を試みた。アセトアミノフェンを配合した実験モデルを設定し、粒子径 75~500 μm の造粒物を目的物、75 μm 以下の粉末を未反応物、500 μm 以上の造粒物を過剰反応物として、パラメータ設計における動的機能窓法の手法により解析を行った。

今回の実験モデルでは、8種類の操作パラメータを選定した。造粒した結果が流動層造粒法の一般的な造粒特性に一致したことより、動的機能窓法の反応速度差法を解析に使用した。反応速度比法は、簡易であるという点で多く実用されている手法であり、その効果を確認する必要はあると考え、本研究でもそれを取り上げて速度差法と比較した。しかしながら、本実験の過剰造粒物が極めて少ない造粒条件において、動的機能窓が小さいにも関わらず SN 比の値が高くなり、造粒結果を正しく反映できなかった。

反応速度差法により解析した結果、SN 比については結合剤溶液のスプレー速度、感度についてはスプレー速度、スプレー空気圧、結合剤溶液濃度および原料仕込量が大きく影響し、重要工程パラメータ(CPP)であることがわかった。

また、確認実験を行った結果、感度について良好な再現性が得られたが、SN 比は推定値と実験

結果の間に大きな差があった。その原因として、造粒後半の給気風量不足、凝集造粒から被覆造粒への造粒様式の変化が考えられ、今回の実験モデルでは対応できておらず、再考が必要であった。

錠剤成形用顆粒は、造粒物の物性の評価だけでなく、錠剤に成形した後の物性も評価する必要がある。本実験で造粒した顆粒を使用して錠剤を成形し、それらの評価を行った後、流動層造粒法の工程を理解するための新しい実験モデルを考え、検討したいと考えている。

参考文献

- 1) 竹内洋文監修：“医薬品製剤化方略と新技術”。シーエムシー出版、p30-42(2007)
- 2) 岡田弘晃ほか監修：“製剤の達人による製剤技術の伝承(上巻) 経口投与製剤の製造設計と製造法”。じほう、p115-125(2013)
- 3) 岡田弘晃ほか監修：“製剤の達人による製剤技術の伝承—製造設計・製造技術の新たな潮流”。じほう、p66-81(2017)
- 4) 厚生労働省：“製剤開発に関するガイドライン”。薬食審査発第 0901001 号(2006)
- 5) 厚生労働省：“品質リスクマネジメントに関するガイドライン”。薬食審査発第 0901004 号及び薬食監麻発第 090100 号(2006)
- 6) 寺下敬次郎ほか：“Q8(製剤開発)を指向したパラメータ設計による医薬品製剤工程の解析・評価(II)”。PHARM TECH JAPAN, 25(3), p491-501(2009)
- 7) 厚生労働省：“製剤開発に関するガイドラインの改定について”。薬食審査発 0628 第 1 号(2010)
- 8) 矢野耕也：“はじめての品質工学”。日本規格協会、p86-87(2006)
- 9) 立林和夫：“入門タグチメソッド”。日科技連出版社、p113-125 (2004)
- 10) 立林和夫：“入門タグチメソッド”。日科技連出版社、p39-75 (2004)
- 11) 横江末一ほか：“製剤の造粒条件の最適化”。品質工学、7(2)、p32-39(1999)
- 12) 矢野耕也ほか：“漢方薬の造粒に対する新しい動的機能窓法(速度比法)の適用”。品質工学、6(5)、p60-68(1998)
- 13) 矢野耕也：“動的機能窓法という機能性評価

- の考え方”. PHARM TECH JAPAN, 22(9), p1735-1743(2006)
- 14) 矢野耕也：“造粒技術における動的機能窓法と設計領域”. PHARM TECH JAPAN, 22(10), p1907-1914(2006)
- 15) 矢野耕也：“造粒技術のパラメータ設計(1)-動的機能窓法の造粒技術への応用-”. PHARM TECH JAPAN, 22(12), p2317-2325(2006)
- 16) 矢野耕也：“造粒技術のパラメータ設計(2)-動的機能窓法の計算例と造粒の最適化-”. PHARM TECH JAPAN, 22(13), p2499-2508(2006)
- (本研究は、法人県民税の超過課税を財源として
います.)