

流動層造粒法における操作パラメータの錠剤設計への適用

日比野 剛*, 梅谷かおり*

Application for Tablets Design Using Process Parameters of Fluidized Bed Granulation

Tsuyoshi HIBINO and Kaori UMETANI

The type of main drug was selected as one of process parameters of the fluidized bed granulation, and the effects of process parameters on physical properties of granules and tablets were evaluated using experimental design. From the analytical results by experimental design, we attempted to obtain the optimal combination of process parameters that satisfy target values such as the median diameter D_{50} , compressibility index, variation in compression force, and tablet hardness. Process parameters mainly related to the granule properties of associated with particle size. The compression molding stability of the tablets was influenced by the bulk density of granules. The main drug, acetaminophen and ethenzamide, showed different effects on the physical properties of the granules and tablets due to the difference between their wettabilities with the binder solution. As a result of confirmation experiments using the obtained combination of process parameters, in the case of acetaminophen, the physical properties of granules and tablets were in good agreement with target values. However, in the case of ethenzamide, the bulk density became lower than some target values: the compression molding stability and physical properties of the tablets deteriorated into nonqualified levels.

Key words : Fluidized Bed Granulation, Process Parameter, Physical Properties of Granules, Experimental Design, Tablet Design

1. はじめに

医薬品製剤の製造における造粒の目的は、顆粒剤と錠剤では異なる。顆粒剤が付着性、飛散性の防止、含量均一性の向上、服用のしやすさなどを主な目的とするのに対し、錠剤の場合は顆粒の流動性の向上、圧縮成形性の向上などを目的としている¹⁾。錠剤成形用顆粒の仕上がりは錠剤の物性に反映されるため、造粒工程は錠剤製造において最も重要な工程の一つである。そのため、錠剤成形用顆粒には適切な範囲の粒子径やかさ密度などが求められる。

流動層造粒機は、原料の混合から造粒および乾燥までを1台で行うことができる、造粒中のコンタミが少ない、錠剤の成形に適した軟らかく圧縮

成形性の良い顆粒が造粒できるなどの特長から、国内において錠剤成形用顆粒の製造に多用されている。しかし、造粒時の操作パラメータが多く、それらの複雑なバランスにより造粒が成り立っている²⁻⁴⁾ため、造粒条件のバリデーションを行うのが難しい装置である²⁾。

当所では、平成18年に発出された「製剤開発に関するガイドライン」^{5,6)}で提示されている「製造段階での品質の作り込み(Quality by Design)」の考え方を取り入れ、錠剤製造における製造条件の設定に際して、これを利用することを目的として、流動層造粒機の操作パラメータが顆粒物性や錠剤物性に及ぼす影響を調べている^{7,8)}。

令和2年度は、操作パラメータの一つに主薬の種類(疎水性薬物と水溶性薬物)を選定し、他の操作パラメータと併せて顆粒物性や錠剤物性への

* 食と医薬品研究課

影響について実験計画法を利用して評価した。また、実験計画法による解析結果を利用して、50%粒子径や圧縮度、打錠圧のバラツキや錠剤硬度などに目標値を設定し、目標値を得るための造粒条件（操作パラメータの組み合わせ）の抽出を試みたので、その結果を報告する。

2. 実験方法

2.1 流動層造粒機の操作パラメータおよび処方

流動層造粒機（パウレック，LAB-1）の操作パラメータとして、主薬の種類、スプレー液速度、スプレー空気圧、給気温度および給気風量の5種類を選定した。

薬物の粉末と結合剤溶液との濡れ性の違いが造粒した顆粒の粒子径などに影響すると考え、主薬には疎水性薬物としてエテンザミド（山本化学工業，局方品，以下EZと表す）、水溶性薬物としてアセトアミノフェン（イワキ，局方品，以下AAPと表す）を使用した。AAPには500 μm以上の粗粒が含まれているため⁷⁾、ハンマーミル（ダルトン，KIIW-1）を使用し、スクリーン孔径0.5 mm，回転数12000 rpmの条件で粉碎してから造粒に使用した。主薬の配合量は表1に示すとおり30%とし、その他の賦形剤、結合剤および滑沢剤は既報^{7,8)}と同じ原料を使用した。なお、EZ，乳糖，コーンスターチの混合物は、ふるい式粒度分布測定装置（セイシン企業，RPS-85c）により粒度分布を測定した結果、凝集性が強いいため一部は凝集したままの状態であったが、50%粒子径(D_{50})が40 μm以下、90%粒子径(D_{90})が100 μm以下であった。AAP，乳糖，コーンスターチの混合物はさらに凝集性が強く、粒度分布は測定不能であったが、実体顕微鏡で観察したところ、EZの系よりもさらに細かい粒子径であると推定された。

表1 錠剤の処方

主薬	エテンザミド(EZ) or アセトアミノフェン(AAP)	30.0%
賦形剤	乳糖	46.2%
賦形剤	コーンスターチ	19.8%
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)	3.5%
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム(Mg-St)	0.5%
合計		100.0%

スプレー液速度、スプレー空気圧、給気温度および給気風量は、既報^{7,8)}の結果を参考に、流動層造粒機において、給気風量100 m³/hなど、造粒に不適切な設定を除き、通常の造粒で設定可能な最低値から最大値の範囲でそれぞれ3水準を設定した。各操作パラメータに設定した水準を表2に示す。

2.2 造粒条件（操作パラメータの組み合わせ）および顆粒物性の測定

原料は、表1に示した処方にに基づき、攪拌造粒機（カワタ，SMV-10）を使用して、主薬および賦形剤の仕込み量の約3回分（960 g × 3.01倍）を600 rpmで5分間乾式混合した。この原料混合物から1回分の仕込み量960 gを秤取り、表3に示すL₁₈直交表の各行に割り付けた造粒条件（流動層造粒機の操作パラメータの組み合わせ）で造粒

表2 流動層造粒機の操作パラメータと水準

操作パラメータ \ 水準	1	2	3
A 主薬 EZ or AAP	EZ	AAP	-
C スプレー液速度 (g/min)	5	10	15
D スプレー空気圧 (MPa)	0.06	0.1	0.2
E 給気温度 (°C)	60	70	80
H 給気風量 (m ³ /h)	30	40	60

EZ: エテンザミド (疎水性薬物)

AAP: アセトアミノフェン (水溶性薬物)

結合剤溶液濃度 (HPC-L 7%)

原料仕込量 (960 g)

表3 L₁₈直交表への操作パラメータの割り付け

No.	主薬の種類	誤差	スプレー速度	スプレー空気圧	給気温度	誤差	誤差	給気風量	物性値
1	EZ	1	5	0.06	60	1	1	30	x ₁
2	EZ	1	10	0.1	70	2	2	40	x ₂
3	EZ	1	15	0.2	80	3	3	60	x ₃
4	EZ	2	5	0.06	70	2	3	60	x ₄
5	EZ	2	10	0.1	80	3	1	30	x ₅
6	EZ	2	15	0.2	60	1	2	40	x ₆
7	EZ	3	5	0.1	60	3	2	60	x ₇
8	EZ	3	10	0.2	70	1	3	30	x ₈
9	EZ	3	15	0.06	80	2	1	40	x ₉
10	AAP	1	5	0.2	80	2	2	30	x ₁₀
11	AAP	1	10	0.06	60	3	3	40	x ₁₁
12	AAP	1	15	0.1	70	1	1	60	x ₁₂
13	AAP	2	5	0.1	80	1	3	40	x ₁₃
14	AAP	2	10	0.2	60	2	1	60	x ₁₄
15	AAP	2	15	0.06	70	3	2	30	x ₁₅
16	AAP	3	5	0.2	70	3	1	40	x ₁₆
17	AAP	3	10	0.06	80	1	2	60	x ₁₇
18	AAP	3	15	0.1	60	2	3	30	x ₁₈

した。なお、原料混合物は凝集性が強い流動化しない場合があった。その場合、造粒の初期段階において、スプレー液速度とスプレー空気圧は変化させず、割り付けた給気風量で原料混合物の流動化が始まるまで、給気風量を一時的に増加させた。それでも流動化しない場合は、給気風量を一時的に増加させるとともにスプレー液速度も一時的に 10 g/min 程度まで増加させて造粒した。造粒は所定量の結合剤溶液をスプレーした時点で終了し、ステンレス製のバットに移し、60°C に保持した送風乾燥機内で棚式乾燥した。顆粒の乾燥は最低 2 時間行い、約 1 時間ごとに乾燥機から一旦取り出し、バット内の顆粒の乾燥ムラをなくすために混合した。それ以後は 4 時間までの成り行きであるが、乾燥機から取り出した時に顆粒が高温で乾燥ムラがなくなった時点を乾燥終点とした。また、造粒した顆粒がかなり水分を含んでおり乾燥中に凝集する場合は、乾燥ムラを取り除くための混合時に、顆粒の大きな凝集体をほぐす作業を行った。乾燥した顆粒は、スプレーノズルの先端やアクリル容器の隅などにできる塊、ほぐしきれなかった凝集体を除去する目的で、目開き 1 mm のふるいを通してから回収した。

評価する顆粒物性として、粒度分布における 50 % 粒子径 (D_{50}) および 90 % 粒子径 (D_{90})、ゆるめかさ密度、かためかさ密度、圧縮度および安息角を選定した。それぞれの顆粒は、ふるい式粒度分布測定装置により粒度分布を測定し、 D_{50} および D_{90} を求めた。また、ゆるめかさ密度、かためかさ密度および安息角は、粉体物性測定装置 (セイシン企業, MT-1001) を使用して測定した。圧縮度は次式により、ゆるめかさ密度とかためかさ密度の値から算出した。

$$\text{圧縮度 (\%)} = (\text{かためかさ密度} -$$

$$\text{ゆるめかさ密度}) \div \text{かためかさ密度} \times 100$$

2.3 錠剤の成形安定性および物性の測定

L_{18} 直交表に従って造粒した顆粒は、表 1 に示した処方に従い、顆粒 497.5 g と滑沢剤 2.5 g を V 型混合機 (ダルトン, DMV-4) を使用して、30 rpm で 5 分間混合した。滑沢剤を混合した顆粒はロータリー打錠機 (菊水製作所, RT-F-9-2) を使用して、表 4 に示す条件で、300 g 以上の錠剤を打錠 (成形) した。

錠剤の成形安定性に関する物性として、錠剤成

形時の加圧力のバラツキを示す打錠圧 CV (CV (%) = 標準偏差 ÷ 平均値 × 100, CV の値が大きいほどバラツキが大きい)、錠剤重量のバラツキを示す錠剤重量 CV (試料数 $n=20$) を算出した。また、錠剤物性として、錠剤硬度とそのバラツキを示す錠剤硬度 CV ($n=20$)、および崩壊時間とそのバラツキを示す崩壊時間 CV ($n=6$) を算出した。なお、錠剤硬度計 (岡田精工, TS-75N) を使用し、圧子スピード 0.3 mm/sec での錠剤の破断荷重を測定し、これを錠剤硬度とした。崩壊時間は崩壊試験機 (富山産業, NT-20H) を使用して測定した。

これ以後、錠剤の成形安定性に関する打錠圧 CV、錠剤重量 CV を錠剤硬度などの物性値と併せて錠剤物性と表記する。

2.4 顆粒物性および錠剤物性の評価

顆粒物性と錠剤物性に関して、要因効果図 (各操作パラメータの水準ごとに物性値の平均値を求め、グラフ化したもの) の作成および各操作パラメータは物性値への影響がないという仮説での分散分析により、流動層造粒機の操作パラメータが各物性に与える影響を評価した。また、顆粒物性と錠剤物性との間の関係性は、相関係数により評価した。

2.5 操作パラメータの組み合わせの抽出

直交表は実験計画法や品質工学において、因子 (この場合、操作パラメータ) のスクリーニングや最適化などに使用されている^{9,10)}。

顆粒物性と錠剤物性は、各操作パラメータの水準ごとの平均値 (要因効果図の元データ) を求め、これらの水準ごとの平均値を使用して、5 種類の操作パラメータの組み合わせすべて ($2 \times 3 \times 3 \times 3 \times 3 = 162$ 通り) について、物性値の推定を行った。

主薬の EZ および AAP について、それぞれ D_{50} 、ゆるめかさ密度、圧縮度および打錠圧 CV など、錠剤製造において適切と思われる顆粒物性および錠剤物性に目標値を設定し、推定結果の中から、

表 4 錠剤の成形条件

1錠当たり重量	200 mg
錠剤形状	直径 8 mm, 普通 R 錠
打錠圧	10 kN (1ton)
ターンテーブル回転数	20 rpm
金型 (臼, 杵)	3組使用

表 5 操作パラメータの組み合わせを抽出するための条件

主薬の種類	D_{50} (μm)	D_{90} (μm)	ゆるめかさ密度 (g/cm^3)	かためかさ密度 (g/cm^3)	圧縮度 (%)	打錠圧 CV (%)	錠剤硬度 (kgf)
EZ	150 ~ 180	≤ 400	≥ 0.32	≤ 0.45	≤ 22	≤ 5.0	≥ 9.0
AAP	150 ~ 200	≤ 400	≥ 0.32	≤ 0.50	≤ 22	≤ 5.0	≥ 8.0

目標値を同時に満たす操作パラメータの組み合わせを抽出した。抽出した中から、EZ、AAP それぞれの場合について 1 組ずつ、操作パラメータの組み合わせを選定し、造粒および錠剤成形を行い、推定値との一致性を確認した。表 5 に、顆粒物性および錠剤物性の推定値から、操作パラメータの組み合わせを抽出するために使用した目標値を示す。

3. 結果と考察

L_{18} 直交表の各行に割り付けた操作パラメータの組み合わせで造粒した顆粒について、顆粒物性および錠剤物性を測定した結果を表 6 に示す。また、表 7 に顆粒物性および錠剤物性について物性値相互間の相関係数を求めた結果を示す。青色塗りセル、黄色塗りセルは、それぞれ自由度 $\phi=16$ (標本数 18) の場合において、相関係数が有意水

表 6 顆粒物性および錠剤物性の測定値

No.	顆粒物性値						錠剤物性値							
	D_{50} (μm)	D_{90} (μm)	ゆるめかさ密度 (g/cm^3)	かためかさ密度 (g/cm^3)	圧縮度 (%)	安息角($^\circ$)	打錠圧 (kN)	打錠圧 CV (%)	錠剤重量 (mg)	錠剤重量 CV (%)	錠剤硬度 (kgf)	錠剤硬度 CV (%)	崩壊時間 (s)	崩壊時間 CV (%)
1	200.5	330.5	0.31	0.37	14.7	37.6	10.16	5.86	200.75	1.16	9.71	6.43	750	4.76
2	161.8	248.6	0.30	0.36	17.2	38.5	10.36	4.72	201.21	0.84	11.23	4.97	783	3.19
3	98.4	185.3	0.33	0.43	22.4	41.6	10.24	4.51	201.03	0.82	10.81	5.53	790	2.91
4	154.5	282.6	0.38	0.47	18.1	39.6	10.17	3.96	200.55	0.88	9.51	5.38	768	6.31
5	167.0	257.5	0.29	0.36	17.5	39.0	10.23	4.60	200.96	0.63	11.26	5.16	699	3.74
6	121.9	206.1	0.44	0.52	14.7	38.0	10.16	2.78	200.92	0.33	8.35	2.89	756	5.18
7	100.7	189.6	0.39	0.48	19.5	42.3	10.22	3.43	200.96	0.62	10.48	4.22	856	3.43
8	104.3	166.7	0.33	0.40	18.1	41.5	10.13	4.11	200.98	0.90	11.78	5.77	826	2.04
9	276.4	445.6	0.34	0.38	12.4	38.1	9.99	4.80	201.25	0.82	9.30	4.88	679	6.02
10	58.0	116.9	0.40	0.56	28.2	44.5	10.11	2.85	200.65	0.49	9.39	4.29	90.5	10.91
11	201.3	353.4	0.31	0.37	17.1	41.4	10.08	6.93	201.05	1.21	8.56	8.96	60.6	8.94
12	169.5	308.2	0.30	0.38	20.2	39.1	10.34	5.84	200.77	0.83	9.40	4.96	62.9	10.18
13	105.2	202.1	0.36	0.49	26.7	46.5	10.24	4.34	200.87	0.78	8.53	5.42	77.2	8.99
14	68.8	154.9	0.30	0.42	29.3	47.6	10.13	5.57	200.19	0.93	10.97	4.75	87.2	10.19
15	277.3	541.3	0.44	0.50	11.9	35.3	10.26	3.77	200.75	0.74	7.68	4.97	42.9	7.63
16	64.1	132.1	0.40	0.58	30.7	43.3	10.09	4.59	201.09	0.93	9.29	3.98	84.9	15.37
17	162.0	350.0	0.36	0.49	26.0	44.6	10.18	5.03	201.00	0.72	7.18	6.27	62.6	13.71
18	186.7	336.5	0.42	0.49	15.2	38.1	10.19	3.02	200.38	0.65	8.23	4.79	50.5	5.92

表 7 顆粒物性と錠剤物性における物性値相互間の相関係数

	顆粒物性値						錠剤物性値							
	D_{50}	D_{90}	ゆるめかさ密度	かためかさ密度	圧縮度	安息角	打錠圧	打錠圧 CV	錠剤重量	錠剤重量 CV	錠剤硬度	錠剤硬度 CV	崩壊時間	崩壊時間 CV
D_{50}														
D_{90}	0.9676													
ゆるめかさ密度	-0.0307	0.0799												
かためかさ密度	-0.4201	-0.2733	0.8619											
圧縮度	-0.7968	-0.6864	-0.0578	0.4518										
安息角	-0.7379	-0.6425	-0.1615	0.2966	0.8983									
打錠圧	0.0027	0.0301	-0.1319	-0.1866	-0.0805	-0.2061								
打錠圧 CV	0.2438	0.2266	-0.7668	-0.6466	0.0612	0.1190	-0.0509							
錠剤重量	0.1922	0.0917	-0.1550	-0.1959	-0.1872	-0.1987	-0.0236	0.1590						
錠剤重量 CV	0.2129	0.1909	-0.5879	-0.5090	0.0002	0.0531	-0.1698	0.8313	0.0588					
錠剤硬度	-0.3805	-0.5270	-0.5985	-0.4970	0.0709	0.1038	0.1362	0.0904	0.0827	0.1676				
錠剤硬度 CV	0.3334	0.3379	-0.5076	-0.5103	-0.1220	0.0540	-0.1228	0.7285	0.1394	0.7442	-0.0820			
崩壊時間	0.0041	-0.1616	-0.1912	-0.3873	-0.4427	-0.3559	0.0488	-0.1833	0.3728	-0.0745	0.6028	-0.1537		
崩壊時間 CV	-0.1927	-0.0349	0.1982	0.5193	0.6556	0.4881	-0.2462	0.2191	-0.1609	0.0834	-0.5552	0.0148	-0.8139	
	$p < 0.05$	$p < 0.01$	相関係数における p 値は、自由度 $\phi = 16$ (標本数 18) の場合の値を示す。											
	0.4683	0.5897												

準 5 % ($p < 0.05$) および 1 % ($p < 0.01$) を満たしていることを示す。

3.1 操作パラメータと顆粒物性との関係

3.1.1 50 % 粒子径 (D_{50}) および 90 % 粒子径 (D_{90})

図 1 に、表 6 のデータを基に作成した、 D_{50} および D_{90} に関する操作パラメータの要因効果図を示す。要因効果図は、本来、全体の平均値を取り扱うものであるが、主薬の種類の影響を観察するため、EZ と AAP それぞれについての平均値も参考値として示した。また、表 8 に D_{50} に関する操作パラメータの分散分析表を示す (D_{90} に関しては D_{50} とほぼ同じ結果であったので省略した)。なお、分散分析表では全体 (18 個のデータ) を扱い、主薬の種類別の解析は行っていない。

図 1 において、顆粒全体での平均値に着目すると、スプレー液速度の増加は、造粒中の原料を湿潤させるため、 D_{50} および D_{90} の値を増大させる効果があることが示された。一方、スプレー空気圧の増加および給気風量の増加は、造粒中の原料の乾燥に作用するため、 D_{50} および D_{90} の値を減少させることが示された。主薬の種類および給気温度は、それぞれを変化させても D_{50} および D_{90} への影響が小さいことが示された。表 8 の D_{50} に関する分散分析表においても、スプレー液速度、スプレー空気圧および給気風量が有意水準 1 % で有意であった。スプレー空気圧の寄与率が 65.64 %、スプレー液速度の寄与率が 22.87 % と高く、結合剤溶液のスプレー条件が顆粒の粒子径に大きく影響している結果となった。

しかし、図 1(a) を主薬の種類別に着目すると、水溶性薬物の AAP はスプレー液速度の増加に伴い D_{50} が増大する傾向が認められるが、疎水性薬物の EZ では、スプレー液速度の影響は小さい。このことは、主薬と結合剤溶液との濡れ性が影響したものと考えられた。AAP の場合、スプレー液速度が大きい条件では、水分量が多い状態で造粒が進行することになり、AAP 自体も溶解して、顆粒全体が粗くなると考えられた。一方、EZ の場合は、今回の実験の範囲内ではスプレー液速度を大きくしても、結合剤溶液との濡れ性が良くないために、スプレーされた結合剤溶液の液滴が粒子同士を結合する前に乾燥してしまい、顆粒の粒子径が増大しなかったと考えられた。このことは、 D_{90}

においても同様の結果であった (図 1(b))。

スプレー空気圧が高くなるとスプレーされた結合剤溶液の液滴が小さくなり、流動化および乾燥のための給気により乾燥されてしまい、顆粒の粒子径が大きくなる可能性がある。今回の実験では、スプレー空気圧の増加は、AAP, EZ とともに顆粒の粒子径を小さくする方に働いたが、その他の操作パラメータは、原料の特性によって影響の大きさ、傾向が異なることが観察された。このことから、以後、操作パラメータと顆粒物性との関係については、分散分析による顆粒全体での顆粒物性との関係と主薬の違いによる特徴的な関係に分けて考察する。

3.1.2 ゆるめかさ密度およびかためかさ密度

図 2 に、ゆるめかさ密度およびかためかさ密度に関する操作パラメータの要因効果図を示す。ま

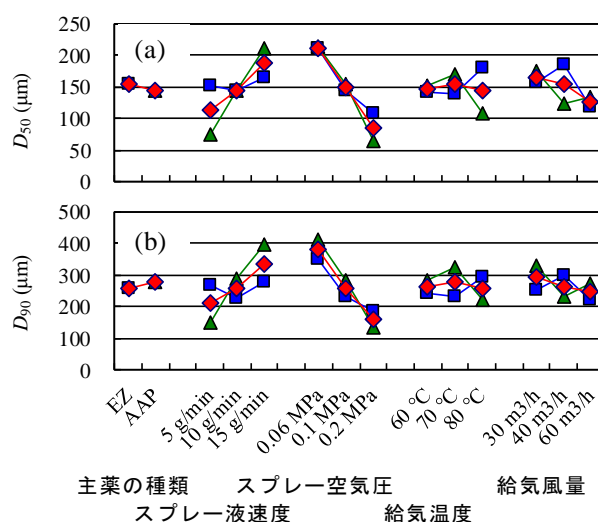


図 1 D_{50} および D_{90} に関する操作パラメータの要因効果図

(a) D_{50} (μm), (b) D_{90} (μm)
 ◆ : 全体, ■ : エテンザミド(EZ),
 ▲ : アセトアミノフェン(AAP)

表 8 D_{50} に関する操作パラメータの分散分析表

操作パラメータ	平方和 S	自由度 ϕ	分散 V	F値 F	p値 p	寄与率 ρ
主薬の種類	477.00	1	477.00	2.53	1.50E-01	0.40
スプレー液速度	16852.27	2	8426.14	44.70	4.55E-05 **	22.87
スプレー空気圧	47665.00	2	23832.50	126.43	8.85E-07 **	65.64
給気温度	387.42	2	193.71	1.03	4.01E-01	0.01
給気風量	5147.44	2	2573.72	13.65	2.64E-03 **	6.62
誤差	1508.07	8	188.51			4.45

** : $p < 0.01$

た、表9にゆるめかさ密度に関する操作パラメータの分散分析表を示す(かためかさ密度についてはゆるめかさ密度とほぼ同じ結果であったので省略する)。

図2の要因効果図より、主薬の種類およびスプレー液速度など5種類すべての操作パラメータがゆるめかさ密度およびかためかさ密度に影響しているように観察された。しかし、表9の顆粒全体での分散分析の結果では、誤差の影響が大きく(寄与率79.63%)、5種類の操作パラメータともに有意性はなかった。

一方、主薬の種類別に見ると、多くの条件においてAAPの方がかさ密度(ゆるめ、かためともに)の値が大きい。給気温度と給気風量はかさ密度(ゆるめ、かためともに)に対して、AAPとEZでは反対の方向に作用する傾向が認められた。このう

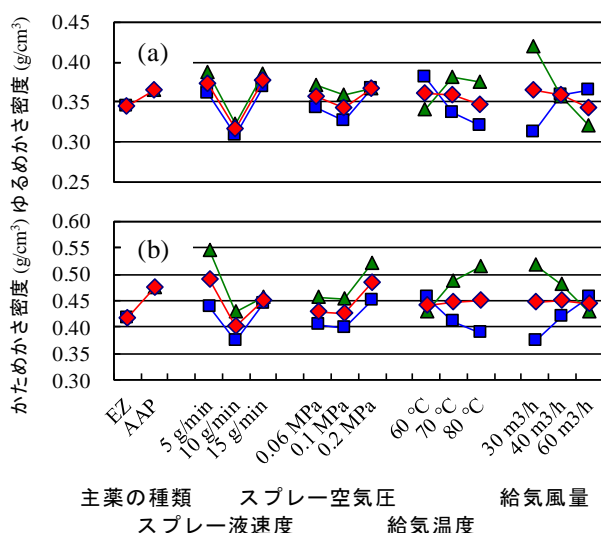


図2 ゆるめかさ密度およびかためかさ密度に関する操作パラメータの要因効果図

- (a) ゆるめかさ密度 (g/cm³),
- (b) かためかさ密度 (g/cm³)
- ◆ : 全体, ■ : エテンザミド(EZ), ▲ : アセトアミノフェン(AAP)

表9 ゆるめかさ密度に関する操作パラメータの分散分析表

操作パラメータ	平方和 S	自由度 φ	分散 V	F値 F	p値 p	寄与率 ρ
主薬の種類	0.002	1	0.002	0.627	4.51E-01	0.00
スプレー液速度	0.015	2	0.007	2.534	1.40E-01	20.37
スプレー空気圧	0.002	2	0.001	0.309	7.43E-01	0.00
給気温度	0.001	2	0.000	0.106	9.01E-01	0.00
給気風量	0.002	2	0.001	0.272	7.69E-01	0.00
誤差	0.023	8	0.003			79.63

ち、AAPでは、給気温度の上昇によりかさ密度の値が大きくなり、給気風量の増加によりかさ密度の値が小さくなった(EZでは、AAPとは逆方向に作用した)。給気温度と給気風量は、温度上昇または風量増加により、ともに造粒中の原料の乾燥促進に作用するが、かさ密度の値に対してはそれぞれが反対の方向に作用した。この原因には、主薬の結合剤溶液への濡れ性、凝集性の違いなどが関係していると考えられた。しかし、L₁₈直交表をEZとAAPに区分した場合、造粒条件(操作パラメータの組み合わせ)に一部偏りがあるため、この結果だけでは原因を考察できないことも考えられた。このことについては、AAPまたはEZのみの系による実験を行い、確認する必要がある。

なお、表7の結果より、粒子径(D₅₀およびD₉₀)とかさ密度(ゆるめかさ密度およびかためかさ密度)との間の相関係数は低く、相関関係は認められなかった。

3.1.3 圧縮度および安息角

図3に、圧縮度および安息角に関する操作パラメータの要因効果図を示す。また、表10に圧縮度に関する操作パラメータの分散分析表を、表11に安息角に関する操作パラメータの分散分析表を示す。

日本薬局方¹¹⁾では、粉体の流動性を評価するために、圧縮度や安息角の測定値を用いることが記載されている。圧縮度は粉体物性の総合的な尺度とされており、粉体のかさ密度、粒子径や粒子形状、表面積、含水率、付着性のすべてが影響すると示されている。安息角は、粒子間摩擦または粒子間の運動に対する抵抗に関する特性値とされている。圧縮度は25%以上になるとやや不良から不良とされ、安息角は45度以上になるとやや不良から不良とされている。

図3の要因効果図、表10および表11の分散分析表より、圧縮度および安息角には、5種類の操作パラメータすべてが影響していることがわかった。スプレー液速度の増加は、圧縮度および安息角の値が低下する方向に影響した。AAPの配合の他、スプレー空気圧、給気温度および給気風量は値を増加または上昇させることにより、圧縮度および安息角の値が増大する方向に作用した。

主薬の種類別に見ると、AAPでは、操作パラメータの顆粒物性への影響は、顆粒全体の場合と同

様であるが, EZ に比べ圧縮度および安息角の値は全体の平均値より大きく, 変化の程度も大きくなっていった. AAP を配合した顆粒では, 圧縮度が 25 % を超え, 安息角も 45 度を超える顆粒があることから, 顆粒の流動性不足により, 錠剤の成形安定性に少なからず悪影響を及ぼすと考えられた.

一般的に, 顆粒が細かくなると, 圧縮度および安息角が増大する傾向がある. 表 7 の結果より, 圧縮度および安息角と粒子径 (D_{50} および D_{90}) と

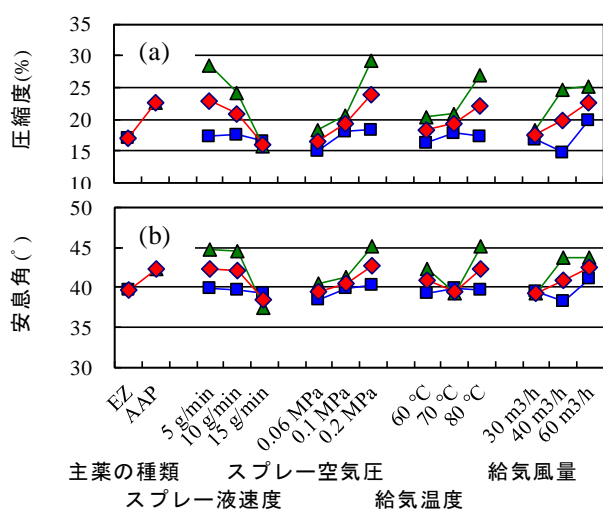


図 3 圧縮度および安息角に関する操作パラメータの要因効果図

(a) 圧縮度 (%), (b) 安息角 (°)
 ◆ : 全体, ■ : エテンザミド(EZ), ▲ : アセトアミノフェン(AAP)

表 10 圧縮度に関する操作パラメータの分散分析表

操作パラメータ	平方和 S	自由度 φ	分散 V	F値 F	p値 p	寄与率 ρ
主薬の種類	142.805	1	142.805	67.841	3.54E-05 **	23.95
スプレー液速度	147.614	2	73.807	35.063	1.10E-04 **	24.41
スプレー空気圧	158.881	2	79.441	37.739	8.43E-05 **	26.33
給気温度	46.488	2	23.244	11.042	5.00E-03 **	7.20
給気風量	74.841	2	37.421	17.777	1.14E-03 **	12.02
誤差	16.840	8	2.105			6.09

** : $p < 0.01$

表 11 安息角に関する操作パラメータの分散分析表

操作パラメータ	平方和 S	自由度 φ	分散 V	F値 F	p値 p	寄与率 ρ
主薬の種類	32.334	1	32.334	19.300	2.31E-03 **	15.93
スプレー液速度	58.564	2	29.282	17.478	1.20E-03 **	28.69
スプレー空気圧	33.960	2	16.980	10.135	6.41E-03 **	15.90
給気温度	24.512	2	12.256	7.316	1.56E-02 *	10.99
給気風量	29.700	2	14.850	8.864	9.35E-03 **	13.69
誤差	13.403	8	1.675			14.80

** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$

の間には負の相関関係が認められた. また, 圧縮度と安息角はいずれも粉体の流動性が低いほど大きくなる物性値であるので, これらの間には正の相関関係が認められた. この関係から, 顆粒の粒子径が細かくなると, 圧縮度の上昇および安息角の増大が起こるといえ, 顆粒の粒子径は流動性に関与していることが示された.

圧縮度および安息角は, 表 7 の結果より, 2 種類のかさ密度との間に相関関係は認められなかった. 顆粒のかさ密度は, 3.2 節で述べるが, 錠剤の成形安定性に影響する. 錠剤成形用顆粒には, 良好な流動性および圧縮安定性 (成形安定性が関係する) が求められる. 流動性に関連する顆粒の粒子径と, 成形安定性に関連するかさ密度との間に相関関係が認められないことより, 錠剤を安定に製造するには, それぞれの物性値を同時に満たす操作パラメータの組み合わせを設定する必要があると考えられた.

以上, 主薬の種類を含めた操作パラメータが顆粒物性に影響を及ぼすことと, 顆粒の流動性に D_{50} など粒子径が深く関与していることがわかった.

3.2 錠剤物性への操作パラメータおよび顆粒物性の影響

図 4 に, 錠剤物性として選定した物性に関する操作パラメータの要因効果図をまとめて示す. 前報⁸⁾において主薬が 1 種類の場合, 標本数が少なかったことも考慮する必要はあるが, 流動層造粒機の実操作パラメータが, 錠剤物性に直接的に影響を及ぼすことは少なく, 顆粒物性が錠剤物性に影響することを述べた. 今回も同様に, 流動層造粒機の実操作パラメータが錠剤物性に直接的に影響することは少なかったため, 錠剤物性に関しては分散分析表の記載は省略し, 要因効果図において有意となった操作パラメータに*印 ($p < 0.05$) または**印 ($p < 0.01$) を付した.

図 4 の(a), (b) に示すとおり, 錠剤の成形安定性に関連する打錠圧 CV および錠剤重量 CV に関して, 分散分析で有意となった操作パラメータはなかった. また, 主薬の種類別に見ても, バラツキの大きさに大きな差は認められなかった. 錠剤の成形安定性に関して, 操作パラメータの影響は小さいと考えられた.

図 4 の(c), (d) に示すとおり, 錠剤物性である錠

剤硬度とそのバラツキを示す錠剤硬度 CV に関して、分散分析の結果より、スプレー空気圧が有意水準 5% で有意となった。スプレー空気圧が低い、すなわちスプレーされた結合剤溶液の液滴が大きいほど、造粒された顆粒が粗くなり、錠剤硬度が低下し、錠剤硬度 CV が上昇する傾向が認められた。主薬の種類別に見ると、図 4(c) のように EZ を配合した錠剤の方が、いずれの操作パラメータにおいても、AAP を配合した錠剤より硬度が高かった。分散分析の結果でも、主薬の種類が有意水準 1% で有意となっており、主薬の種類が錠剤硬度に大きく影響することが認められた。

錠剤の崩壊時間に関しては、図 4 (e) に示すとおり、疎水性薬物である EZ を配合した錠剤の崩壊時間が AAP と比較して極端に長くなった。錠剤の崩壊の様式も、AAP が膨潤・崩壊型であったことに対し、EZ では溶解型であった。また、図 4(f) において、AAP を配合した錠剤は EZ に比較して崩壊時間 CV の値が大きくなった。AAP を配合した錠剤は、崩壊時間が数十秒から 110 秒程度であったことから、崩壊時間の少しのバラツキが影響し崩壊時間 CV が相対的に大きくなった。分散分析において、主薬の種類が有意水準 1% である以外は、操作パラメータの影響に有意性は認められなかったが、主薬の種類別に見ると、EZ と AAP の間には、崩壊時間においても大きな差が認められた。

要因効果図、分散分析では因子（操作パラメータ）の水準ごとの平均値などを扱う。今回の実験のように、主薬の特性が大きく異なり、錠剤物性に大きな差異が発生する場合には、本来あるはずの差異が平均化され、有意性が検出されない結果となる。実験計画法の利用において、このような点について留意する必要がある。

図 5 に顆粒物性と錠剤物性との関係性について、かさ密度を代表して、ゆるめかさ密度と打錠圧 CV、錠剤重量 CV との関係を示す。ゆるめかさ密度の値が小さいほど、打錠圧 CV および錠剤重量 CV の値が大きかった。この原因として、顆粒のゆるめかさ密度の値が小さい場合、打錠機の金型(白)の空洞部へ顆粒が充填される時に多量の空隙が発生し、充填量に大きなバラツキが生じたことが考えられる。このことは、表 7 において、錠剤の成形安定性に関連する打錠圧 CV および錠剤重量

CV の値に対して、ゆるめかさ密度およびかためかさ密度が比較的高い負の相関関係を示していることと一致した。また、錠剤への圧縮時に、金型へ充填された顆粒が周囲に飛び散る打錠障害が発生し、錠剤重量 CV (バラツキ) の増大とそれに連動する打錠圧 CV の増大につながったと考えられ

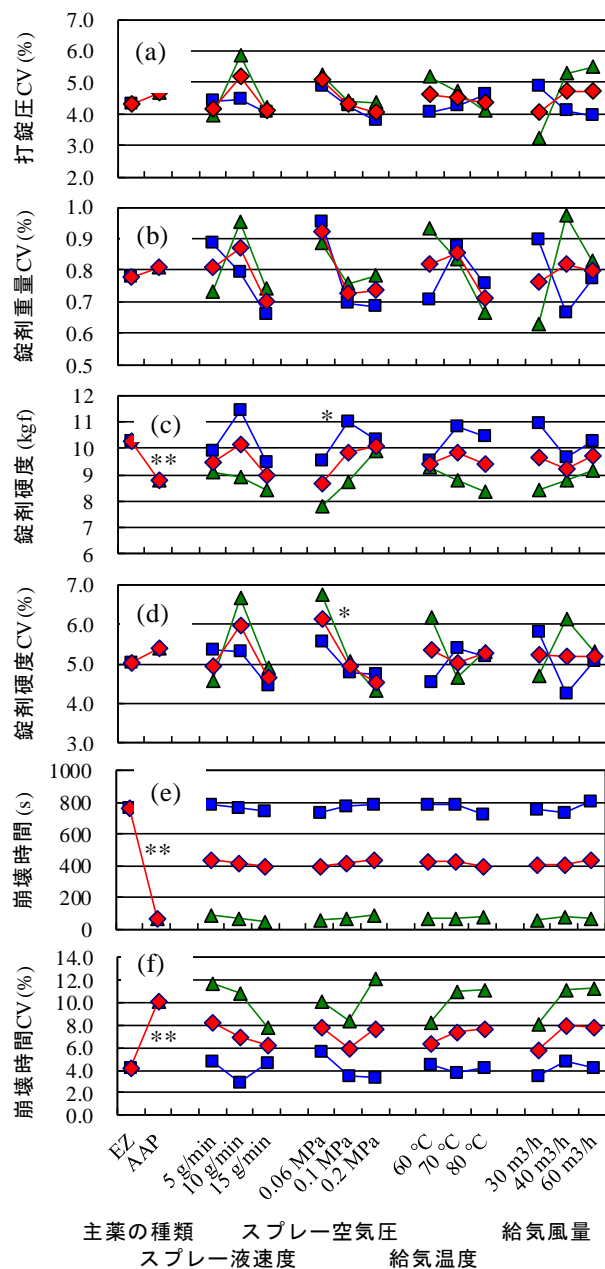


図 4 錠剤物性に関する操作パラメータの要因効果図

(a) 打錠圧 CV (%), (b) 錠剤重量 CV (%), (c) 錠剤硬度 (kgf), (d) 錠剤硬度 CV (%), (e) 崩壊時間 (s), (f) 崩壊時間 CV (%)
 ◆ : 全体, ■ : エテンザミド(EZ), ▲ : アセトアミノフェン(AAP)
 **: $p < 0.01$, * : $p < 0.05$

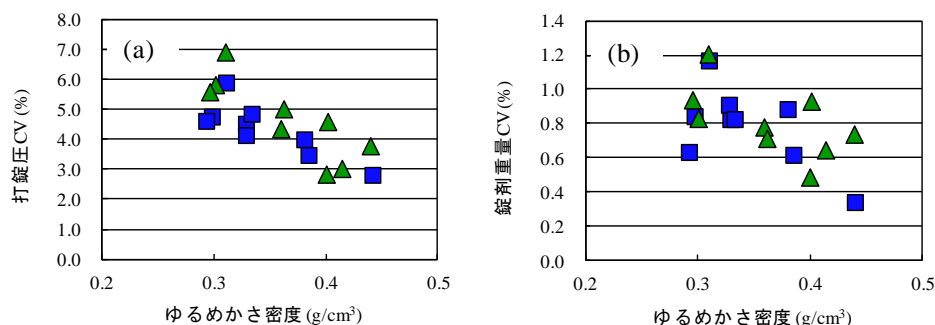


図5 ゆるめかさ密度と打錠圧 CV および錠剤重量 CV との関係

(a) 打錠圧 CV (%), (b) 錠剤重量 CV (%)

■ : エテンザミド(EZ), ▲ : アセトアミノフェン(AAP)

る。今回、錠剤成形時に観察したところ、ゆるめかさ密度の値が 0.32 g/cm³ より小さい顆粒において圧縮時の顆粒の飛散が発生し、主薬が AAP の場合に発生が多かった。一方、圧縮度や顆粒の流動性に影響する D₅₀ などの粒子径は打錠圧 CV および錠剤重量 CV との相関性は低かった。

今回の実験のように疎水性薬物と水溶性薬物を使用した系では、流動層造粒機の操作パラメータである主薬の種類（特性）が、錠剤硬度や崩壊時間に大きく影響した。このことより、錠剤物性においては主薬の種類の影響を考慮する必要があることがわかった。また、ゆるめかさ密度が錠剤の成形安定性に大きく影響し、適正なかさ密度（物性値）に造粒する必要があることがわかった。

3.3 操作パラメータの組み合わせの抽出

表 12 に、顆粒物性および錠剤物性の各物性値について、各操作パラメータの水準ごとと平均値（要因効果図の元データ）から、5 種類の操作パラメータの組み合わせすべて（162 通り）の推定値を算出した結果の一部を示す。このうち、操作パラメータの組み合わせの抽出に使用するゆるめかさ

密度、かためかさ密度および打錠圧 CV については、L₁₈ 直交表のデータにおいて、全体の平均値からの推定では測定値と推定値の差が大きかったため、主薬別に平均値を求め、推定値の算出に使用した。

推定値の信頼性を検討するために、L₁₈ 直交表に従って得られた顆粒物性と錠剤物性について、直線 y = x (y : 推定値, x : 測定値) へ当てはめたときの決定係数および標準誤差を表 13 に示す。表 13 より、D₅₀ や圧縮度、安息角など顆粒の粒子径が関係する物性値では決定係数 R² の値が高くなっていった。これらの項目は、顆粒全体のデータを使用して物性値を推定しても問題ないと考えられる。一方、ゆるめかさ密度が関係する物性値（かためかさ密度、打錠圧 CV）では決定係数はやや低く、錠剤硬度 CV は 0.2454 とかなり低い値であり、推定値の信頼性はあまり高くなかった。特に、錠剤重量 CV は決定係数 R² の値が負になり、直線 y = x への当てはめが適切でなく、推定には使用できないと考えられる。また、原料の強い凝集性により造粒初期において流動化しなかったことも、

表 12 顆粒物性および錠剤物性の推定値（一部を表示）

No.	主薬の種類	スプレー液速度 (g/min)	スプレー空気圧 (MPa)	給気温度 (°C)	給気風量 (m ³ /h)	D ₅₀ (μm)	D ₉₀ (μm)	ゆるめかさ密度 (g/cm ³)	かためかさ密度 (g/cm ³)	圧縮度 (%)	安息角 (°)	打錠圧 CV (%)	錠剤重量 CV (%)	錠剤硬度 (kgf)	錠剤硬度 CV (%)	崩壊時間 (s)	崩壊時間 CV (%)
1	EZ	5	0.06	60	30	196.8	334.8	0.358	0.419	12.9	37.8	5.25	0.91	9.32	5.90	763.1	3.84
2	EZ	5	0.06	60	40	186.3	307.8	0.405	0.465	15.1	39.4	4.49	0.97	8.86	5.85	760.0	5.96
3	EZ	5	0.06	60	60	156.9	288.3	0.412	0.501	17.9	40.9	4.36	0.95	9.37	5.85	791.0	5.80
4	EZ	5	0.06	70	30	205.4	352.8	0.314	0.374	13.9	36.5	5.49	0.95	9.76	5.57	764.3	4.89
5	EZ	5	0.06	70	40	194.9	325.9	0.361	0.420	16.1	38.1	4.74	1.00	9.29	5.51	761.3	7.01
6	EZ	5	0.06	70	60	165.5	306.4	0.368	0.456	18.8	39.6	4.60	0.99	9.81	5.52	792.3	6.85
159	AAP	15	0.2	70	60	103.7	231.4	0.357	0.463	24.8	41.7	4.78	0.72	9.26	3.97	98.0	10.76
160	AAP	15	0.2	80	30	132.9	257.5	0.449	0.577	22.7	41.4	1.85	0.54	8.81	4.27	41.8	9.06
161	AAP	15	0.2	80	40	122.4	230.6	0.388	0.543	24.9	43.0	3.92	0.60	8.34	4.22	38.8	11.18
162	AAP	15	0.2	80	60	92.9	211.0	0.350	0.490	27.7	44.6	4.12	0.58	8.86	4.22	69.8	11.02

表 13 L_{18} 直交表の測定値と推定値との間の相関関係

	R^2	標準誤差
D_{50}	0.9786	9.4186
D_{90}	0.9747	17.7323
ゆるめかさ密度	0.6814	0.0381
かためかさ密度	0.7056	0.0526
圧縮度	0.9705	0.9953
安息角	0.9252	0.8879
打錠圧CV	0.7117	0.7982
錠剤重量CV	-0.4048 *	0.1612
錠剤硬度	0.7017	0.6339
錠剤硬度CV	0.2454	0.8190
崩壊時間	0.9957	23.5287
崩壊時間CV	0.8351	1.4383

直線 $y = x$ への当てはめ (y : 推定値, x : 測定値) における決定係数 R^2 と標準誤差.

*: 錠剤重量CVへの直線 $y = x$ の当てはめが適切でないことを示す.

かさ密度の低下や、粒子径 (D_{50} など) との相関関係の低下および推定精度の低下に影響したと考えられる.

表 12 の操作パラメータの組み合わせのうち、表 5 の条件に合致する組み合わせを表 14 に示す. EZ では 4 条件, AAP では 6 条件が抽出された. このうち、当所での造粒で標準的な給気温度・風量としている条件 (70 °C, 40 m³/h) および原料混合物の流動化状況を考慮して、EZ は No.38, AAP は No.149 を選択し、この条件で造粒および錠剤成形を行った. 推定値と測定値の一致性を確認した

結果を表 15 に示す. AAP を配合した顆粒は良好な流動性を示し、 D_{50} の推定値 195.7 μm に対して測定値が 206.1 μm とやや大きくなったが比較的良好に一致した. D_{90} は推定値 347.7 μm に対して測定値は 325.8 μm となり、粒度分布がシャープになった. また、圧縮度、安息角および打錠圧 CV や錠剤硬度などの錠剤物性は推定値と測定値が比較的良好に一致していた. ゆるめかさ密度およびかためかさ密度の測定値は、推定値より低い値であったが、目標値の範囲内に収まっていた. これより、AAP においては表 12 より目的とする造粒条件(操作パラメータの組み合わせ)を抽出可能であると考えられる.

一方、EZ を配合した顆粒は良好な流動性を示し、圧縮度と安息角は推定値と測定値がよく一致していたが、それ以外の物性値では抽出条件および推定値より大きく外れた. D_{50} および D_{90} は、いずれも目標値の範囲内であるが推定値より 40 μm 程度大きくなった. 特に、ゆるめかさ密度の値は 0.30 g/cm³ と小さい値となり、目標値の範囲から外れ、錠剤の圧縮成形時に顆粒が飛び散るなどの打錠障害が発生し、成形安定性を含む錠剤物性が悪化した. かさ密度 (ゆるめ, かため) は、3.2 節で述べたとおり、成形安定性を含む錠剤物性に関連しており、重要な顆粒物性である. かさ密度については、粉末層に空隙がある場合その空隙に粉末がパッキングされる場合とされない場合が生じるため、

表 14 全推定値から抽出した操作パラメータの組み合わせ

No.	主薬の種類	スプレー液速度 (g/min)	スプレー空気圧 (MPa)	給気温度 (°C)	給気風量 (m ³ /h)	D_{50} (μm)	D_{90} (μm)	ゆるめかさ密度 (g/cm ³)	かためかさ密度 (g/cm ³)	圧縮度 (%)	安息角 (°)	打錠圧CV (%)	錠剤重量 CV (%)	錠剤硬度 (kgf)	錠剤硬度 CV (%)	崩壊時間 (s)	崩壊時間 CV (%)
9	EZ	5	0.06	80	60	154.7	286.0	0.352	0.435	21.7	42.5	4.97	0.84	9.40	5.77	764.0	7.10
38	EZ	10	0.1	60	40	153.2	227.3	0.336	0.395	15.7	40.4	3.92	0.84	10.73	5.64	769.6	2.64
72	EZ	15	0.1	80	60	165.8	287.5	0.345	0.435	17.5	39.7	3.96	0.54	10.08	4.26	750.8	3.13
76	EZ	15	0.2	70	30	153.9	257.5	0.348	0.423	14.2	35.9	4.02	0.65	10.67	3.67	768.7	2.77
118	AAP	10	0.1	60	30	153.4	274.5	0.345	0.397	19.1	41.4	4.65	0.81	9.73	6.05	74.0	6.56
121	AAP	10	0.1	70	30	162.0	292.6	0.385	0.456	20.1	40.1	4.21	0.85	10.17	5.71	75.3	7.61
145	AAP	15	0.1	60	30	197.6	356.6	0.407	0.425	14.4	37.7	3.01	0.64	8.53	4.74	51.2	5.90
149	AAP	15	0.1	70	40	195.7	347.7	0.386	0.450	17.5	38.0	4.64	0.73	8.50	4.35	49.4	9.06
150	AAP	15	0.1	70	60	166.2	328.1	0.349	0.397	20.3	39.5	4.84	0.71	9.01	4.35	80.4	8.90
152	AAP	15	0.1	80	40	184.9	327.3	0.380	0.477	20.4	40.9	3.98	0.59	8.09	4.60	21.1	9.32

表 15 EZ および AAP の顆粒物性および錠剤物性についての推定値と測定値

No.	主薬の種類	D_{50} (μm)	D_{90} (μm)	ゆるめかさ密度 (g/cm ³)	かためかさ密度 (g/cm ³)	圧縮度 (%)	安息角 (°)	打錠圧CV (%)	錠剤重量 CV (%)	錠剤硬度 (kgf)	錠剤硬度 CV (%)	崩壊時間 (s)	崩壊時間 CV (%)	
38	推定値	EZ	153.2	227.3	0.336	0.395	15.7	40.4	3.92	0.84	10.73	5.64	769.6	2.64
	測定値	EZ	193.3	275.2	0.302	0.362	16.5	40.8	7.03	1.05	8.92	7.15	839.5	9.46
149	推定値	AAP	195.7	347.7	0.386	0.450	17.5	38.0	4.64	0.73	8.50	4.35	49.4	9.06
	測定値	AAP	206.1	325.8	0.320	0.379	15.6	38.9	4.41	0.86	8.25	4.80	58.3	3.28

最疎かさ密度よりも最密かさ密度の測定の方が再現性に優れている¹²⁾とされている。3.1.2項で述べたように、かさ密度には5種類の操作パラメータすべてが影響していることから、今後、かさ密度に留意して造粒し、分散分析などの解析により操作パラメータとの関係を明らかにして、顆粒物性を制御できるようになれば、操作パラメータの設定に活用できると考えられる。

以上の結果より、顆粒物性および錠剤物性において、 D_{50} や圧縮度、安息角など顆粒の粒子径が関係する物性値については、流動層造粒機の操作パラメータの組み合わせにより、目的とする物性値の制御が可能と考えられる。一方、推定値と測定値の差が大きかったかさ密度については、操作パラメータの影響を明らかにしていくことが、パラメータ設計の活用が必要であると考えられる。

4. まとめ

流動層造粒機の操作パラメータの一つに主薬の種類（疎水性のEZと水溶性のAAP）を選定し、顆粒物性や錠剤物性への影響について実験計画法を利用して評価した。また、実験計画法による解析結果を利用して、錠剤を安定に製造するために、 D_{50} や圧縮度、打錠圧のバラツキや錠剤硬度などに目標値を設定し、これらの目標値を同時に満たす造粒条件（操作パラメータの組み合わせ）の取得を試みた。操作パラメータとして、主薬の種類、スプレー液速度、スプレー空気圧、給気温度および給気風量の5種類を使用した。

顆粒の粒子径（ D_{50} および D_{90} ）では、分散分析の結果、スプレー液速度の増加が粒子径の増大、スプレー空気圧の増加および給気風量の増加が粒子径の減少に有意に影響し、顆粒物性への影響が大きいことがわかった。また、EZとAAPでは、結合剤溶液との濡れ性の違いから、顆粒の粒子径への影響の大きさが異なることがわかった。

顆粒の流動性に関連する圧縮度および安息角は、分散分析により5種類の操作パラメータすべてが影響した。これらの値は D_{50} との間に負の相関関係を示し、操作パラメータの水準によりこれらの値が高くなる場合は、顆粒が細くなる傾向があった。

ゆるめかさ密度、かためかさ密度は、分散分析の結果、5種類の操作パラメータの影響には有意

性は認められなかった。しかし、AAPを配合した顆粒は、ゆるめかさ密度の値が小さくなり、錠剤の成形安定性の不良に影響した。

錠剤の成形安定性では、AAPにおいて成形安定性の不良が発生したが、分散分析の結果、5種類の操作パラメータに有意性は認められなかった。しかし、錠剤物性に関しては、EZにおいて崩壊時間が極端に長くなる、錠剤硬度が増大するなどの有意性が認められ、主薬の性質が錠剤物性に大きな影響を与えた。

実験計画法を利用して造粒条件を取得するため、全推定値の中から抽出した条件について確認実験を実施したところ、AAPの場合、得られた物性値は目標値にほぼ適合する結果が得られた。しかし、EZの場合は測定結果が推定値および目標値から外れ、特にゆるめかさ密度が低くなったことにより錠剤の成形安定性および物性が悪化した。

以上の結果、操作パラメータの組み合わせを適切に設定することにより、目的とする顆粒の粒子径を得ることが可能であるが、錠剤の成形安定性に影響するかさ密度については、操作パラメータの影響を留意してさらに調査し、制御可能にする必要があると考えられる。

参考文献

- 1) 大池敦夫ほか：“医薬品製造における攪拌造粒”。粉体工学会誌，24(8)，535-541 (1987)
- 2) 中村康彦：“医薬品製剤化方略と新技術”。シーエムシー出版，p30-42 (2007)
- 3) 坂本浩：“製剤の達人による製剤技術の伝承（上巻）口投与製剤の製造設計と製造法”。じほう，p115-125 (2013)
- 4) 山田昌樹：“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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 日比野剛ほか：“品質工学による流動層造粒プロセスの分析”。三重県工業研究所研究報告，43，p93-106 (2019)
- 8) 日比野剛ほか：“流動層造粒法における操作パ

- ラメータが錠剤物性に及ぼす影響”. 三重県工業研究所研究報告, 44, p65-77 (2020)
- 9) 木下直俊ほか: “品質工学による流動層造粒工程の最適化”. 粉体工学会誌, 50(7), 502-512 (2013)
- 10) 則岡 正ほか: “経口固形製剤の製造工程開発における新規の多変量統計的アプローチ”. PHARM TECH JAPAN, 30(9), p1807-1813 (2014)
- 11) 厚生労働省: “参考情報 26.粉体の流動性”. 第17改正日本薬局方 (2016)
- 12) 尾関有一: “医薬品製剤化方略と新技術”. シーエムシー出版, p161-171 (2007)
- (本研究は, 法人県民税の超過課税を財源としております.)