

遠心転動造粒コーティング装置 「グラニューレックス」の開発

Development of Multi-Functional Rotor Processor “Granurex” for Granulating and Coating

武井 成通

フロイント産業(株) 技術開発研究所

Narimichi TAKEI

Freund Corporation, R&D Laboratory

要旨

新しい遠心転動造粒コーティング装置の開発経緯を紹介する。本装置は、粉末被覆造粒とスプレーコーティングを1台で処理できる多機能型装置である。

粉末被覆造粒法は、製剤工程における薬物の結晶形変化が極めて少ないので、経時安定性に優れた球形粒子の製造が可能である。傾斜ローターの採用により容積効率が上がり、スケールアップ性能に優れた粉末被覆造粒が可能になった。

徐放性粒子の製造では、球形核粒子の表面に薬物層をレイヤリングし、徐放性皮膜をスプレーコーティングすることにより、少量の皮膜量で十分な機能性を得られることが確認された。

1. はじめに

粉末被覆造粒法を用いた球形粒子製造装置として、遠心流動型造粒コーティング装置「CFグラニューレーター」が、製剤技術者の間に普及したのは1970年代後半と考えられる¹⁾。やがて、サスペンションスプレー法によるレイヤリング機構を有する、転動流動層造粒コーティング装置が誕生した²⁻⁴⁾。しかし、サスペンションスプレー法は安定した製造条件が得られる反面、薬物の結晶形変化のリスクがつきまってしまう。

ここでは、薬物の結晶形変化のリスクが極めて少ない粉末被覆造粒法、および生産性が高く安定した製造条件が得られやすいサスペンションスプレー法の両製造法に対応した新しい球形粒子製造装置として、遠心転動造粒コーティング装置「グラニューレックス」を紹介する。

2. 粉末被覆造粒法と サスペンションスプレー法

図1にCFグラニューレーターの概略を示す。同装置による造粒は、回転円板（ローター）上でらせん回転する核粒子表面を、バインダーの液滴で濡らしながら、その表面上に粉末を被覆していくものである。こうした造粒操作は、粉末を飛散させることなく、核粒子表面に付着凝集させる一方で、核粒子どうしの凝集を防止しなければならず、バインダーと粉末の供給速度バランス（核粒子表面の濡れ状態）は、精度良く調整される必要がある。

薬物をバインダー液中に懸濁（場合によっては一部溶解）させ、その懸濁液を核粒子にスプレーするのが、サスペンションスプレー法である。本製造法による造粒操作は、粉末飛散のリスクが少なく、薬物とバインダーがあらかじめ懸濁状態に保たれてい

● Keywords- granulation, coating, pharmaceuticals, sphere, rotor processor

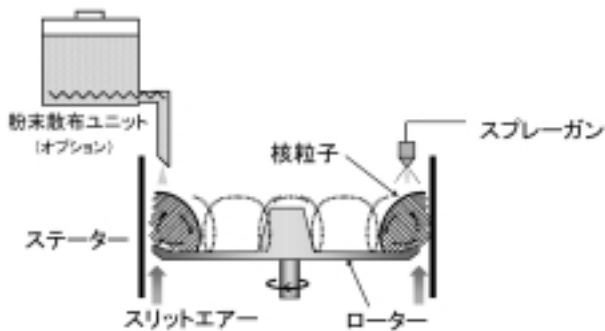


図1 CFグラニューレーター概略図

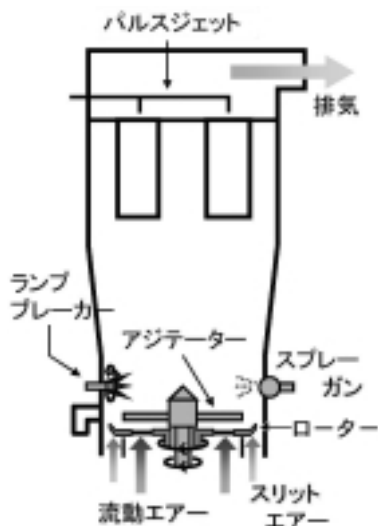


図2 スパイラフロー概略図

ることから、粉末被覆法に比べ、安定した運転が容易に行える。しかし、スプレーコーティングするためには、懸濁液の固形分濃度はあまり高く調製できず、粉末被覆法よりもバインダー液の使用量が増える傾向にあるので、本製造法を用いるには乾燥能力の高い転動流動層造粒コーティング装置を使用することが望ましい。転動流動層造粒コーティング装置「スパイラフロー」の概略を、図2に示す。同装置は、流動層造粒コーティング装置の底部に設けられたローターと攪拌羽根（アジテーター）を用いて、核粒子を安定した転動流動状態に保つことにより、良好な粒子コーティングを容易に処理することができる。

一般に、サスペンションスプレー法では水溶性高分子をバインダーとして用いることが多い。薬物と水溶性高分子が混在する液をスプレーした場合、形成されるレイヤリング層内で薬物の結晶形が変化したり、非晶質化したりすることがある。こうした現象は、製剤の経時安定性を損なうおそれがあり、安定した結晶形で造粒できる粉末被覆造粒法が見直さ

れつつある。

3. 転動運動のスケールアップ

ローター上を転がる粒子が受ける遠心力は、次式で表せる。

$$\int mr\omega^2 \cdot dr = 1/2m (r\omega)^2$$

ここに、m：粒子の質量、r：ローターの半径、 ω ：ローターの角速度である。

従来のCFグラニューレーターでは、個々の粒子が受ける遠心力を一定に保ちながら、バッチサイズをスケールアップしていたので、このときのローターの回転数は次式となる。

$$1/2m(r\omega)^2 = \text{const.} \quad \therefore r\omega = \text{const.} \quad \omega \propto r^{-1}$$

すなわち、ローターの周速度を一定に保ちながら、スケールアップが行われていた。個々の粒子が受ける遠心力は、粒子がローターの周囲にある固定壁（ステーター）を上昇する力と考えることができるので、従来法によるスケールアップは図3—bに示すように、粒子のフローパターンが鉛直方向に増加することはない。

新しいスケールアップ理論として、図3—aに示すように粒子のフローパターンの相似性に注目すると、個々の粒子が受ける遠心力は、装置の大きさに比例させる必要があり、その関係は次式で表せる。

$$1/2m(r\omega)^2 \propto r \quad \therefore r\omega \propto r^{1/2} \quad \omega \propto r^{-1/2}$$

この式は、大型装置におけるローターの回転数が、従来法よりも大きくなることを意味する。

しかし、CFグラニューレーターに装着されたほぼ水平面のローターでは、回転数を大きくすると粒子は（とくに湿潤粒子は）ローター上でスリップし、十分な遠心力が得られないという現象が発生した。

この問題は、水平面から約30°傾斜した形状のローター⁵⁾の採用により、解決することができた。傾斜

* 遠心効果 $\int mr\omega^2 \cdot dr = 1/2m(r\omega)^2$

a. フローパターン相似

$$1/2m(r\omega)^2 \propto r$$

$$r\omega \propto r^{0.5}$$

$$\omega \propto r^{0.5}$$

b. 遠心効果一定

$$1/2m(r\omega)^2 = \text{const}$$

$$r\omega = \text{const}$$

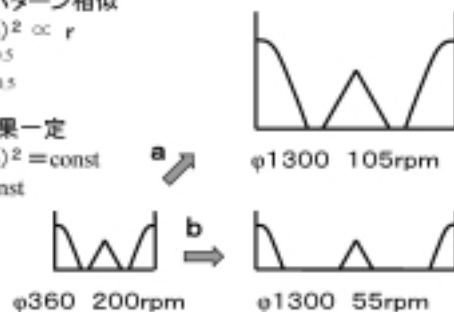


図3 CF装置のスケールアップ

ローターを採用し、ローター上部を密閉構造にし、乾燥空気の導入機構（ムーバブロー）を備え付けた装置が、「グラニュレックス」として、1999年に開発された。グラニュレックスの概略を図4に示す。

4. コーティング実験

(1) サスペンションプレー法によるアセトアミノフェン徐放性粒子の調製⁶⁾

グラニュレックス（GX-20型、フロイント産業）を用い、平均粒子径が約200 μ mのマニトール球形粒子（ノンパレル108、フロイント産業）に、アセトアミノフェン（AAPと略、APIコーポレーション）をサスペンションプレーし、球形薬物粒子を調製した。その表面に、エチルセルロース水分散液（Aquacoat ECD、FMCコーポレーション）をコーティングし、

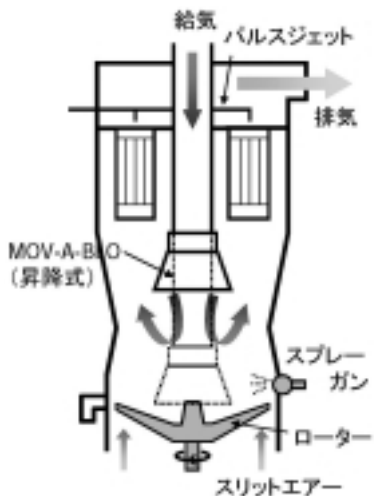


図4 グラニュレックス概略図

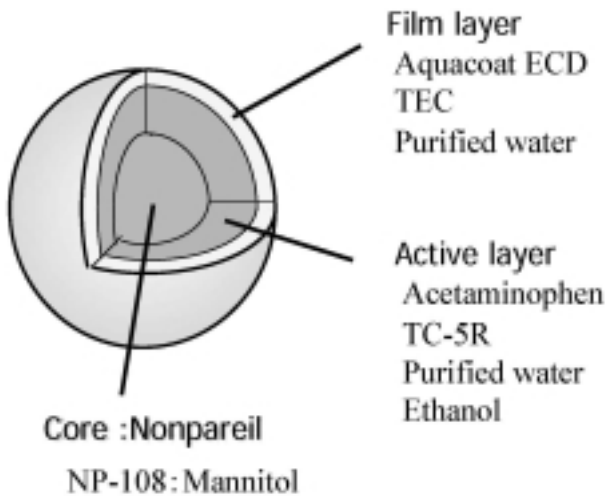


図5 徐放性球形粒子模式図

図5に示すような徐放性を付与した球形粒子を得た。ここで使用したマニトール球形粒子も、図6に示すような手順で、グラニュレックスを用いて製造した。製した徐放性粒子は、10%のフィルムコーティングで、約12時間の徐放性を有していた。その溶出プロファイルを図7に示す。

球形粒子を核に用いることの優位性を確認するため、球形粒子を用いない比較実験を実施した。平均粒子径が約70 μ mの薬物（AAP）微粒子に、直接、徐放性フィルム（Aquacoat ECD）をコーティングし、図8に示すような平均粒子径約220 μ mの粒子を製したが、約70%のコーティング処理をしたにもかかわらず、8時間程度の徐放性しか得ることができなかった。このときの溶出プロファイルを図9に示す。同一の主薬および徐放性基剤処方において、球形粒子を核に使用することで、10%のコーティングで約12時間の徐放性が得られたのに比べ、球形粒子を用いない場合には、70%コーティングしても約8時間の徐放性効果しか得

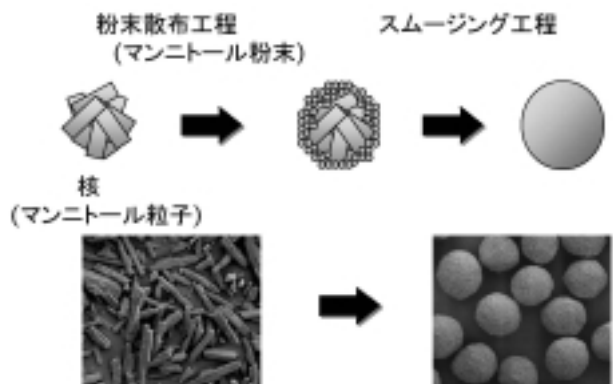


図6 ノンパレル108製造手順

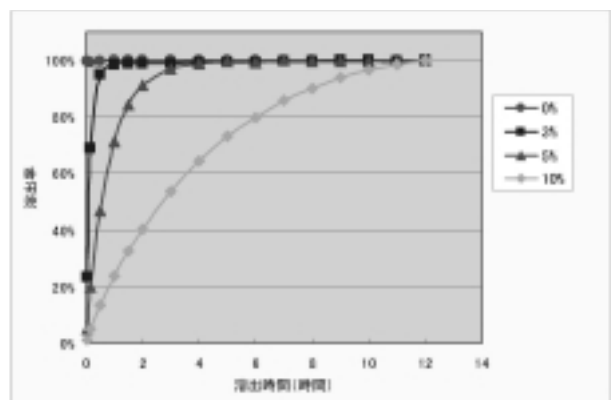


図7 アセトアミノフェン球形粒子からの溶出挙動

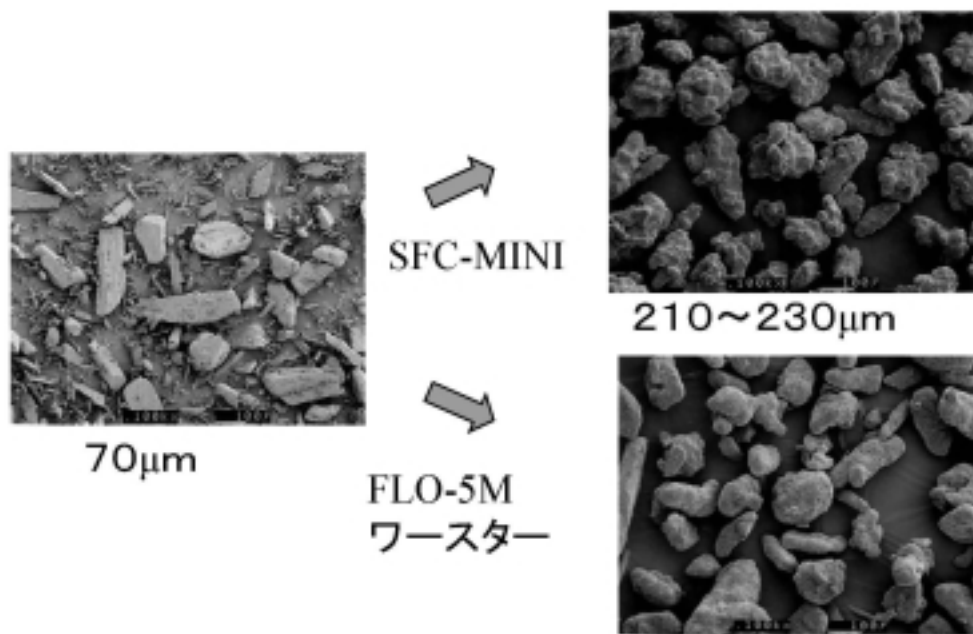


図8 アセトアミノフェン原末のコーティング

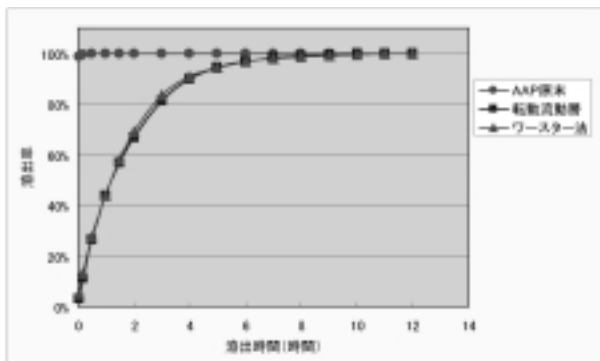


図9 アセトアミノフェン原末コーティング粒子からの溶出挙動

られず、球形核粒子を使用することの優位性が裏付けられた。

(2) 粉末被覆造粒法によるテオフィリン徐放性粒子の調製⁷⁾

グラニューックス (GX-20型) を用い、32~42メッシュの白糖・デンプン球状顆粒 (ノンパレル101、フロイント産業) に、テオフィリン (白鳥製薬) を粉末被覆造粒し、球形薬物粒子を調製した。その表面に、アクリル酸エチルメタアクリル酸メチルコポリマーエマルジョン (オイドラギットNE-30D、Degussa) をスプレーコーティングし、徐放性を付与した。得られた3層構造の徐放性球形粒子の模式を図10-aに示す。同様な操作を繰り返すことで、テオフィリン徐放層と速溶層を含む5層構造の徐放性球形粒子 (図10-b) を得た。比較のため、速

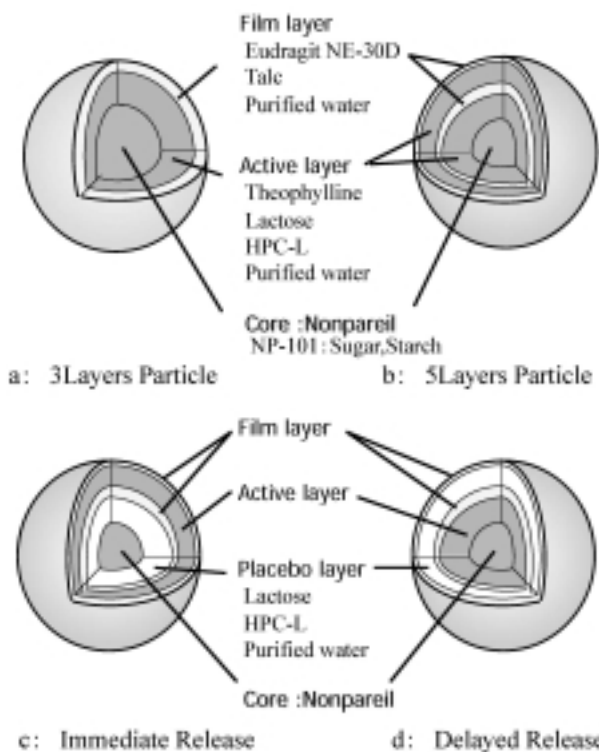


図10 多層コーティング球形粒子模式図

溶層のみ主薬を含有させた5層構造粒子 (図10-c)、徐放層のみ主薬を含有させた5層構造粒子 (図10-d) も調製した。これらの粒子からの、薬物の溶出プロファイルを図11に示す。5層構造の徐放性球形粒子 (図10-b) は、速溶性と徐放性を併せ持つことが観察された。

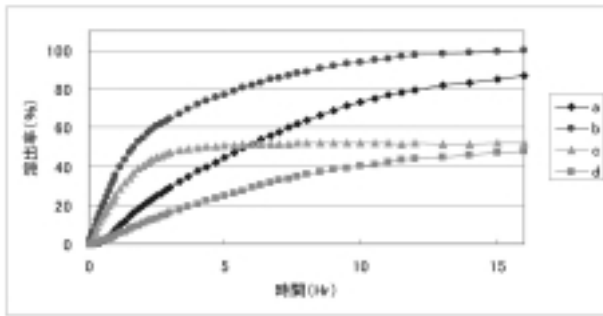


図11 テオフィリン球形粒子からの溶出挙動

5. おわりに

前述したように、徐放性球形粒子の調製には、球形核粒子を用いる手法が望ましい。また、製剤工程



図12 CF-LABO概観写真

中の薬物結晶形の変化を考慮すれば、サスペンションプレー法よりも、粉末被覆造粒法のほうが、より安定した結晶形の製剤を得られやすい。これらの製剤設計を支援する目的で、筆者らは今年(2007年)、卓上型のテスト機 (CF-LABO、ローター直径160mm)を開発した。同装置の外観写真を図12に示す。

本装置は50 g / バッチの少量処理が可能であり、国内はもとより欧米の製薬会社も導入を検討している。本装置が、粉末被覆造粒法を用いた多層構造の球形粒子製剤を研究開発するための、誘因になれば幸いである。

参考文献

- 1) Funakoshi Y., M. Yamamoto, Y. Matsumoto and H. Komeda: Powder Technol. 27,13-21 (1980)
- 2) 武井成通、明 長良: 粉体工学会誌、26,103-107 (1989)
- 3) 鶴野澤一臣、武井成通、竹村安弘、坂下 攝: 第6回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集、60-64 (1989)
- 4) 鶴野澤一臣、武井成通: 粉体と工業、22 (4) ,49-53 (1990)
- 5) 日本国特許: 第3839531号
- 6) 山中邦昭、鶴野澤一臣、武井成通: Pharm Tech Japan、23,1261 (2007)
- 7) 武井成通、加藤久善、山中邦昭、鶴野澤一臣: 製剤機械技術研究会誌、14,110-114 (2005)