製剤機械技術研究会誌 J. Jpn. Soc. Pharm. Mach. & Eng. 14(1)5-15(2005)

造粒技術への挑戦!! 流動層造粒による打錠用顆粒の設計と スーパースケールアップ

New Challenges for Granulation Technology: Desigin and Super Scale-Up of Fluidized-Bed Granulation for Tablet Manufacturing

槙野 正

武田薬品工業㈱ ヘルスケア研究所

Tadashi MAKINO

Healthcare Reserarch Laboratories, Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.,

It has been long time since the fluidized-bed granulation method has been the main manufacturing method of tablets. In 1970, the fluidized-bed granulation method was not performing well, and the wet disintegration granulation method and the agitation granulation method became the two major methods of tablet manufacture. However, under these circumstances, direct compressible high content vitamin C (Ascorbic acid) granules (VC-97) were developed using a high productivity fluidized-bed granulator, and more than 5000 tons per year have been manufactured, and production is continuing now. Moreover, using the same technology, there are 6 products including direct compressible vitamin B1 granules, direct compressible vitamin B6 granules, direct compressible vitamin C-Na granules, and direct compressible vitamin C-Ca granules. These products are some of the highest quality products in the world using the original fluidized-bed granulation technology. We tried factorial experiments first and have finally succeeded in the superscale-up to 1 ton. After study, we have clarified that the content uniformity of the binder is the main factor for compactibility of granules for tableting, and that fluidized-bed granulation is still an effective method for the manufacture of tablets. Furthermore, we clarified the relationship between the operating conditions or particle size of the drug and content uniformity, and we expanded the range of applications of the fluidized-bed granulation method.

1. はじめに

現在、流動層造粒法を用いて錠剤を製造する方法は主流となって久しい。しかし1970年当時は湿式破砕造粒・攪拌造粒が中心で流動層造粒による打錠用顆粒の製造はほとんど行われていなかった。その状況下生産性の高い流動層造粒機を用いて直打用高単位ビタミンC(アスコルビン酸)顆粒(VC-97)を開発し、年間5000トン以上の生産が行われており、現在も継続されている。さらに同じ技術を用いた直打用ビタミンB₁顆粒、直打用ビタミンB₆顆粒、直打

用アスコルビン酸ナトリウム顆粒、直打用アスコルビン酸カルシウム顆粒等6品目があり、世界に誇れる独自の流動層造粒技術による製品群である。小スケールでの要因実験から始まり、最終的に1トンスケールでのスーパースケールアップにも成功している。その後の研究では、打錠用顆粒の圧縮成形性の主要因として、結合剤分布の均一性を明らかにし、流動層造粒の有用性を立証した。また流動層造粒での操作条件あるいは薬物の粒子径と含量偏析の関係も明らかにし、その適用性を拡大した。流動層造粒による打錠用顆粒の設計とスーパースケールアップ

 Keywords- fluidized-bed granulation, agitation granulation, direct compression, superscale-up, ascorbic acid, binder distribution, content uniformity に関しての研究成果がドライビングフォースになり、現在の流動層造粒機を用いたFA化工場、造粒工程のプロセスバリデーションによるGMP対応等今日の発展に繋がっている。以下これらにつき説明する。

2. 武田における造粒法の 変遷と練合の意義

弊社では1960~1980年代には低速攪拌造粒機(ポニーミキサー、SJミキサー)・高速攪拌造粒機(スーパーミキサー、ヘンシェルミキサー)の全盛時代であった。1980年以降は工場における省力化、省人化、自動化、GMPを考慮した工程の連続化ということで流動層造粒等が採用されるようになってきた。攪拌造粒の時代、現在の"造粒"のことを"練合"とか"捏和"と呼んでいた。当時の技術者は"練合とは何ぞや"とよく論議したものである。打錠用顆粒の練合の目的は①流動性の付与②結合性の付与③含量均一性の確保④溶出性の改善等であるが、一般的には①の流動性の付与すなわち造粒が練合の第一目的のように理解されがちであるが、実は②の結合性の付与であることをFig. 1が示していた」。

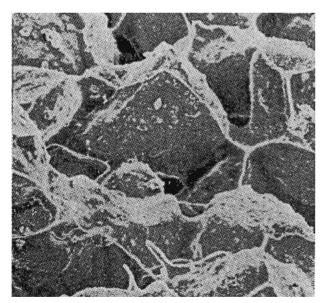


Fig. 1 SEM of Kneaded Mass of Sand & Cement

これはケイ砂とセメントの練合物の電顕写真で、まさに"練合の本質"をつくものとして今でも私の記憶に残っている。練合とは粉体の表面にバインダーがコーティングされて結合性が増強され、結果として造粒されて顆粒になることであると考えた。そして1970年代に流動層造粒が検討され始めた頃のエピソードがある。工場の技術指導者は、攪拌造粒機あるいは

ニーダーによる造粒では、高濃度のバインダーを強 い機械的シェアーで展延してゆくものと理解してい た。そこへ流動層造粒が出現したので混乱をきたし た。粉体を空気で浮遊させながらバインダーをスプ レーで噴霧状に注入するというものであった。「こ んな機械でろくな物が出来るはずがない」「良い打 錠用顆粒なぞ無理である」と猛反発を食らったこと を覚えている。しかし先ほどの電顕写真から想像す るに流動層造粒こそ低粘度のバインダーを粉体に噴 霧するもので、噴霧条件次第では、非常に効率よく バインダーのコーティングを実現できる良い方法と 言える。勿論、ここでは機械的なシェアーなど必要 ないが、結果的には同じ状態を形成しているのであっ た。流動層は今から50年前に医薬品分野において乾 燥機として用いられ始め、次いでWursterがコーテ ィングに応用したものであり、造粒への適用が遅れ ていた。攪拌造粒と流動層造粒の粉の動きについて Fig. 2に示したように攪拌造粒は乳鉢的発想で粉体 の水平運動 (遠心力の利用) であるのに対して流動 層造粒では粉体の垂直運動 (重力の利用) であり日 本人には発想しにくい欧米の装置であると云える。 新しい造粒機の出現により、造粒の本質の論議と造 粒の概念を転換させられた時期でもあった。

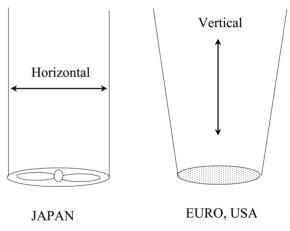


Fig. 2 Movement of Powder

3. 直打用高単位アスコルビン酸 顆粒 (VC-97) の設計

ノーベル賞ダブル受賞者 L. Pauling博士が「ビタミンと感冒」²⁾ を著わして以来、ビタミン Cへの関心が深まり多用されるようになった。1980年当時、世界中での生産量は年間75000トンにおよびその内ロシュ(現DSM)が30%強、中国が30%弱、そして武田(現BASF-武田ビタミン)が20%強生産してい

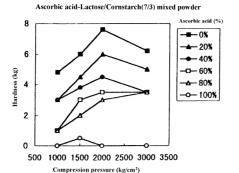


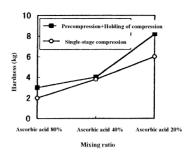
Fig. 3 Compactibility of Ascorbic acid

た。その内訳は、食品用約50%、医薬・健康食品約40%で計90%を占めていた。医薬・健康食品としては、ビタミンCの健常人一日当り服用適量は500mgといわれており錠剤の形で用いられていた。特に米国では健康食品用として多量に服用されていることもあって高含量でしかも安価に提供する必要があった。当時、米国市場では、Roche製の「直打用アスコルビン酸C90顆粒」(攪拌造粒)が発売されており、弊社としてもRocheに対抗する商品を開発する必要があった。

1) アスコルビン酸の圧縮成形性の改良

ところがアスコルビン酸バルクは圧縮成形性が悪い上、水分に弱く褐変しやすい欠点があった。アスコルビン酸の圧縮成形性をコンパクションアナライザー(CA:菊水製作所)を用いて調べた結果を紹介する。

Fig. 3はアスコルビン酸に標準処方の添加剤を加 え、その混合率を変えた場合の粉末圧密・圧縮固化 特性である。また最大圧縮力を1000kgにし予備圧 縮など圧縮条件を変えて調べた成形物強度特性も示 した。このようにアスコルビン酸バルクは結合性が 悪い上に、スティツキング、バィンディング、キャッ ピング等の3大打錠障害を持つ粉体であった。1970 年代は米国において直接打錠が行われており、医薬 品添加剤の直打末(直打用乳糖、直打用デンプン等) の検討が欧米で盛んに行われていた時期であった。 ところが薬物のアスコルビン酸自体があまりにも成 形性の悪い粉体であったことから有効成分の直打末 の検討にとりかかった。最近では有効成分の直打末 (プレミックス) は市販されているが、当時では珍 しいものであった。こうしてアスコルビン酸バルク を用いて出来るだけ少量のバインダーで直打用顆粒 の製造法の検討を行った。アスコルビン酸の粒子径 Ascorbic acid-Lactose/Cornstarch(7/3) mixed powder



(Compactibility of after loading)

と引っ張り強度の関係 3) から、結合性を上げるために、微小なアスコルビン酸粒子($D_{50}:30\,\mu$)を用いてその表面に出来るだけバインダーを均一に分散させる必要があった。

2) バインダー造粒法とデンプン糊の選択

圧縮成形性の乏しい薬物に対して、満足できる錠剤を作るためには湿式造粒が一般に用いられる。これは直接打錠よりも湿式造粒の方がバインダーの効果が現れやすいからである。アスコルビン酸自身が水によく溶けるので通常の攪拌造粒法、スプレードライ法では適切な方法といえず、このような場合には溶けない有機溶媒を使用することも考えたが、安全上の問題とコストより乾燥しながら造粒できる方法はないかと考えた。これが流動層造粒法であった。

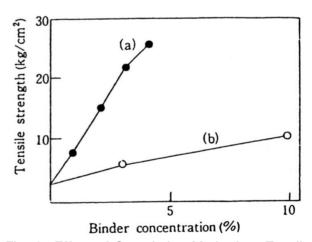


Fig. 4 Effect of Granulation Method on Tensile Strength of Compacts of Granule of Ascorbic Acid with Starch Paste

- (a) Fluidized bed granulation
- (b) Agitation granulation

Fig. 4に流動層造粒法と攪拌造粒法を用いて錠剤 強度を比較したしたものを示したが、流動層造粒法 では攪拌造粒法より2~3倍の大きな引張り強度が 得られることがわかった。流動層造粒法ではバインダーがアスコルビン酸結晶表面をより効果的に被覆することが出来ていると考えた。また流動層造粒法では機械的シェアーが少ないため顆粒硬度が小さくなり圧縮成形性に有利に働いているとも考えた。バインダーが顆粒中にどの程度均一に分布しているかを観察した。流動層造粒法及び攪拌造粒法による顆粒を水に投入してみたところアスコルビン酸は直ちに水に溶解してバインダーである不溶のデンプン糊(α化デンプン)のみが膨潤して浮遊した。



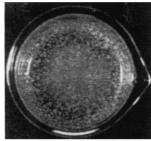


Fig. 5 Dispersion of Swollen Binder when Ascorbic Acid Granules were thrown in water

Left: Fluidized bed granulation Right: Agitation granulation

Fig. 5からデンプン糊の分散状態は流動層造粒の場合は均一な小さい粒子であり、攪拌造粒では不均一で大きな粒子であった。これらの知見から製法として流動層造粒法が最適と考えられた。そして、米国における直打用アスコルビン酸顆粒のニース、が高く、将来を考えた時、販売量の増加が見込めるためよりスケールアップし易い流動層造粒法が適しているとも考えた。幾つかのバインダー(HPC、HPMC等)を用いて流動層造粒した顆粒の成形性を調べ、その中でアスコルビン酸と配合変化の少ないデンプン糊

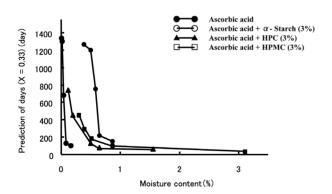


Fig. 6 Prediction of Color Stability of Ascorbic acid at 25°C DRS (Diffuse Reflectance Spectroscopy)

を選定した。アスコルビン酸は水分により褐変を起こしやすい薬物としてよく知られていた。変色の評価方法として、現在では色差計(カラーコンピューター)があるが、当時はなくDRS(反射スペクトル)を用いて変色するまでの日数を算出して予測したものをFig. 6に示した。

デンプン糊は水分値が高くとも変色予測日数が多く、そしてセルロース系のバインダーよりアスコルビン酸との相性がよいことがわかった。実用上の錠剤強度を考えて添加濃度3%に設定した。直打用高単位アスコルビン酸顆粒としてはアスコルビン酸 り有利であった。デンプン糊の性質については既に研究⁴)されており、デンプン糊液温度と打錠用顆粒の錠剤特性との関係から、錠剤硬度はデンプン糊液温度と比例的に上昇し、一方崩壊時間はある臨界点(75~80℃)から急激に遅延することがわかっていた。錠剤特性の最適化から如何に臨界点付近で精度よく糊炊きが出来るかがポイントとなる。昔から「糊炊き3年柿8年」とも云われるように糊炊きの難しさを物語たっていた。

4. 直打用高単位アスコルビン酸顆粒製造用の流動層造粒機のスーパースケールアップ

直打用アスコルビン酸顆粒の需要の伸びに即して、その都度生産設備の増強が図られた。そのスケールの経緯 Fig. 7とスーパースケールアップされたプロセスシートをFig. 8に示した。以下、スケールアップ時の問題点について順次説明する⁵¹。

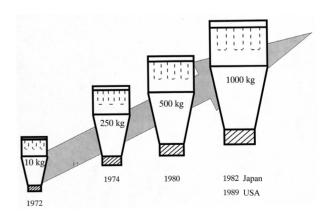


Fig. 7 Superscale-up on VC-97 fluidized-bed granulation

流動層造粒機のスケールアップについては、過去 多くの技術者がトライしているように化学工学的に

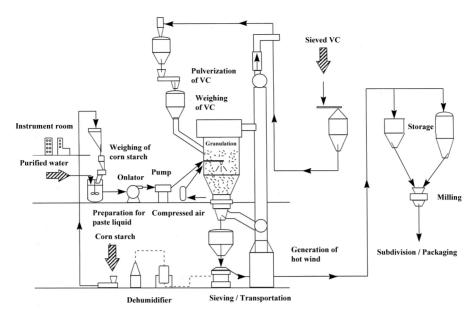


Fig. 8 Flow sheet on VC-97

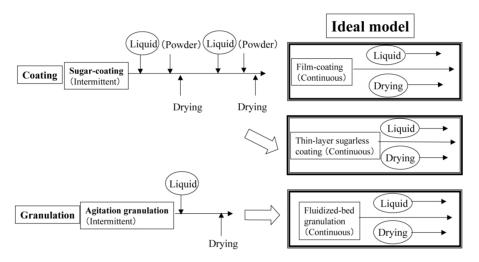


Fig. 9 Manufacturing process on coating and granulation

比較的考えやすい装置である。Fig. 9に製剤プロセスの内容を示した。

たとえばコーティングでシュガーコーティングの場合、液掛け・粉掛け・乾燥工程がバラバラ(非同時)であるが、フィルムコーティングでは液噴霧・乾燥工程が同時でしかも連続工程である。製剤の分野で連続方式の[理想モデル]はフィルムコーティングでにあると考えられる。我々が最近開発したシュガーレス薄層糖衣もフィルムコーティングと同じく、同時・連続工程としたものである。次に造粒では、攪拌造粒の場合は液添加と乾燥工程がバラバラ(非同時)であるのに対して、流動層造粒では、液の噴霧と乾燥工程が同時・連続工程である。これらの工程の内容分析からTable、1に示すように製剤の加工方式の連続性の立場から分類すると連続方式か

ら不連続方式になるほど複雑な製法となり、技術者の勘と経験とセンサー技術を多用しないとスケールアップが困難になっている。流動層造粒は [理想モデル] のフィルムコーティングと同様, 同時・連続方式であるためスケールアップが行い易い製法であると云える。

また、杉森ら⁶⁾ によって流動層造粒のシミュレーションもされており、支配因子として粉体の流動状態と造粒物の湿潤度・噴霧液滴径が挙げられていた。各スケールレベルでの要点をまとめた。

① 仕込量10kg~250kg:粉体層高の基本原則 (単位目皿板当たりの高さ)にもとずき、流動 層内での粉体の流動状態、水分バランス、噴霧 液滴をスケール間で同一にすることにより製造 可能

Table. 1 Technology and scale-up on solid formulation

SYSTEM	GRANULATION	COATING	SCALE-UP STUDY	SENSOR TECHNOLOGY
Continuous	Fluidized-bed granulation	Film-coating Thin-layer coating (Sugarless)	TAKEDA,EISAI,TAISHO	Moisture, Temperature, Particle size, Permeability
Semi-continuous		CF coating	SHIONOGI	Moisture, Temperature, Torque
Intermittent	Agitation granulation	Sugar-coating (Suspension method)	SHIONOGI, FUJISAWA, OSAKA PRE. UNIV.	Moisture, Temperature, Torque, Acoustic
	Extrusion granulation		OSAKA PRE. UNIV.	Moisture, Pressure transmission
		Sugar-coating (Dusting method)	_	Five senses (Human) Temperature

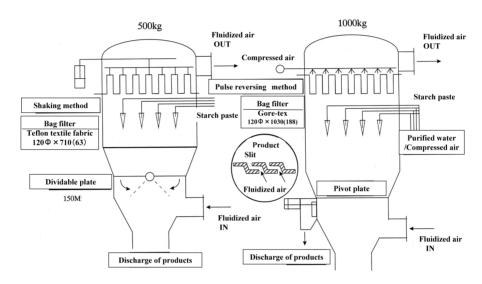


Fig.10 Fluidized-bed granulation

200kgスケール以上では、粉体重力とともに 圧損も大きくなるので目皿板の強度や取り付け 方法に工夫が必要となる。

医薬品工業のスケールとしてはこの程度が多い。

② 仕込量250kg~1000kg:このスケールでは未 経験な領域であり、装置的にやってみないとわ からないことが多い。スプレーガンの本数、バ グフィルターの払い落とし方式・洗浄の自動 化、デンプン糊の調整方法、仕込・排出方式と 自動化、造粒制御方式等難問山積。

そこで次に検討項目ごとに要点をまとめた。

○仕込み量の設定

少量スケール~中量スケールでは粉体層の圧損を 出来るだけ変えないように粉体層高を一定に保つよ うに仕込み量を設定した。しかし大スケール~スー パースケールでは設備面積・機械設備の関係から粉 体層高が自然と高くならざるを得なくなった。坂本 ら⁷⁾がまとめている一般的な流動層床面積と仕込み 量の関係が参考になる。大スケールでのブロアー、 バグフィルター設計のための圧損を予測するための モデル実験も行った。

○目皿板の構造(旋回流スリット)

250kgスケールでは一般的な畳織りの網(150M)の底面に補強板を取り付けた。(周辺止めでは網がめくれ上がり、吹き抜け現象が起こり流動停止が発生。1000kgスケールではステンレスのパンチングプレートと特殊スリットプレートで比較して後者を採用した。特殊スリットプレートでは、粉漏れが少なく旋回流の発生があり、造粒時の流動性向上と排出を容易とした。(Fig. 10)

○大容量スプレーガンの開発

スケールに応じてスプレーガンの本数が極端に増加する。500kgスケールで12本、1000kgスケールでは実に24本必要となる。噴霧ミストを120μに設定して、スプレーガンの個数を減らすため噴霧液量/噴霧空気量の大きいスプレーガンを検討した。気/液比800でデンプン糊液1200ml/mlの大容量スプレーガンを開発した。1000kgスケールでは24本のとこ

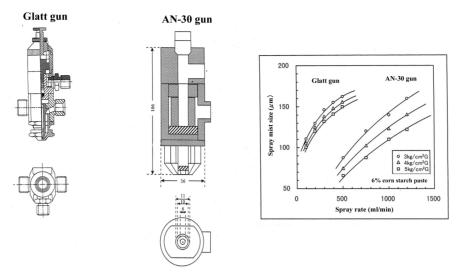


Fig. 11 Development of spray gun (Ashigamagun)

ろが4本になり調整、メンテナンス、ポンプ台数等 改善できた。(Fig. 11)

○バグフィルターの払い落としと洗浄の自動化

500kgスケールではバグフィルター(テトロン、バック数63本)はシェーキング方式であったが1000kgスケールではバグフィルター(ゴアテックス、バック数188本)はパルス逆洗方式をとった。1000kgスケールでの洗浄については搬送リフターと大洗浄槽を設けた。

○原料の仕込みと製品の排出

仕込みについては、自然の重力を利用する方法が

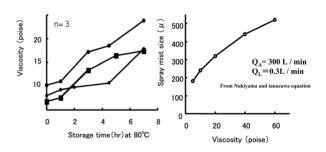


Fig. 12 Viscosity of starch paste and spray mist

好ましい。1000kgスケールでは合成部門から空気 輸送ラインでアスコルビン酸の粉砕と秤量タンクを 介して流動層造粒機の上部ケーシング部から自動投

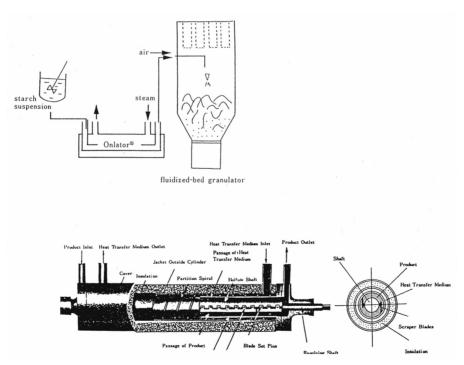


Fig. 13 Flowchart of production

入される。排出方法については500kgについては2 分割目皿板による床面落下方式をとったが、異物の 発生等の問題があり、最終的には旋回流を利用した 側面排出を行った。

○造粒制御

250kg~500kgスケールではシーケンス制御で行われていたが、1000kgスケールでは全自動化のためにコンピュータ制御になった。弊社では1970年代に世界ではじめて造粒工程への水分電気抵抗センサーの開発に成功しており⁸⁾、今回も基本的な温度と水分センサー(湿度)による演算方式による湿潤度制御を行った。

○デンプン糊の調製法

デンプン糊は250kgスケールまでは大型タンクで調製してきたが、長時間放置するとFig. 12に示すようにデンプン糊の老化現象により粘度が上昇するため、噴霧液滴径への影響が大きく用時調製が必要となった。

そこで高性能連続攪拌混練反応熱交換機であるクリーム・ペースト等の製造に用いられているオンレーター (Onlator) を利用して⁹⁾、瞬間糊炊き機として流動層造粒機に組み込んだ。(Fig. 13)

更に顆粒特性を満足させるようにデンプン糊調製時の温度制御方式としてPID制御(比例+積分+微分)を行った。連続3バッチのデンプン糊のP制御とPID制御による温度の変動をFig. 14に示した。デンプン糊液の制御精度が大幅に向上していることがわかる。次に錠剤特性への影響が予想されるので、温度制御方式とそれらの顆粒の錠剤特性の関係をFig. 15に示した。

ロット1~30はP制御であり、ロット31~60はPID 制御である。PID制御は崩壊時間の変動が大幅に減少している。これらの現象については、デンプン糊のアルファー化度と錠剤特性の関係については既に著者らが報告している40。流動層造粒法を用いて製

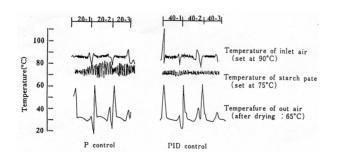


Fig. 14 Variation in starch paste temperature by control mode

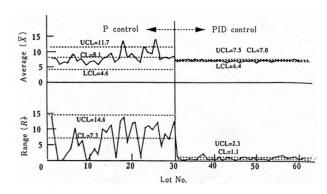


Fig. 15 Variation in tablet disintegration time

造しているバインダーが比較的均一に粉体を包み込むためデンプン糊の調製温度のバラツキが錠剤特性 に直接影響したと云える。

武田薬品ウイルミントン工場(米国ノースカロライナ)での1トンスケール(ケーシング胴径3 m ϕ)の流動層造粒機とオンレーターの写真をFig. 16に示した。またFig. 17に示すように流動層造粒のスケールアップに従い直打用アスコルビン酸顆粒の比容積は250kgスケールまでは低下傾向を示しており、錠剤の崩壊時間は250kgスケールでデンプン糊タンクでの粘度上昇の影響が出てバラツキが出ている。

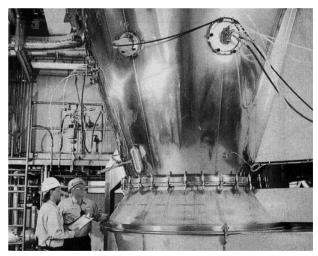


Fig. 16 Fluidized-Bed Granulation for Production On a One-Ton Scale

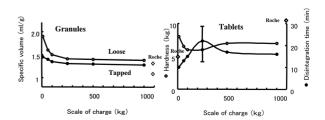
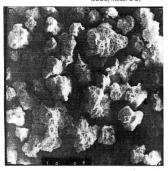


Fig. 17 Relationship between scale-up on fluidized-bed granulation and properties tablets

Scanning electron photomicroscope (x 40) (JEOL, model U-3)



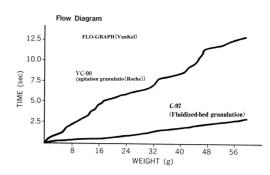


Fig. 18 Properties of C-97

5. 直打用高単位ビタミン顆粒の製品化

武田独自の流動層造粒技術を用いた製品群を以下に示した。各直打用顆粒はそれなりの工夫がされている。たとえばアスコルビン酸カルシウムは安定化のためpH調整がされており、アスコルビン酸ナトリウムは成形性が良いためバインダー1%添加である。直打用顆粒として具備すべき条件としての流動性、錠剤特性(硬度、崩壊時間)とも攪拌造粒(Roche)と比較して優れていた。

(Fig. 17, 18)

- ○直打用アスコルビン酸顆粒 (C-97)
- ○直打用アスコルビン酸顆粒スターチフリー (C -97SF)
- ○直打用アスコルビン酸ナトリウム顆粒 (SA-99)
- ○直打用アスコルビン酸カルシウム顆粒(C・Ca -97)
- ○直打用硝酸チアミン顆粒 (TM-97)
- ○直打用塩酸ピリドキシン顆粒 (B6-97)

6. 流動層造粒法における打錠用顆粒の バインダー分布の均一性及び顆粒硬度 の圧縮成形性への影響¹⁰⁾

標準処方において攪拌造粒法、流動層造粒、押し出し造粒法を用い、打錠用顆粒を調製し、その顆粒硬度及び顆粒中のバインダー分布の均一性[マーカー:リン酸リボフラビン(FMN)]が圧縮成形性に及ぼす影響を明らかにした。Fig. 19に示したように、顆粒硬度は打錠工程でその圧縮成形性に影響する要因の一つであるが、今回検討した湿式造粒法における顆粒硬度の範囲内(3N以下)であれば、打錠用顆粒の圧縮成形性を決める主要因ではなかった。湿式造粒法においては、顆粒間のバインダー分布の均一性が打錠用顆粒の圧縮成形性を決める主要因であり、圧縮成形性の優れた打錠用顆粒を製造するため

には、顆粒硬度の低い顆粒を製造することも重要であるが顆粒間のバインダー分布の均一性を高めることの方がより重要であることがわかった。バインダー分布の均一性を高めるためには流動層造粒では、バインダーを溶液添加する方法がよく、攪拌造粒では、粉末添加する方法がよいことがわかった。押し出し造粒法では、バインダーの添加方法は溶液添加方法、粉末添加方法のどちらでも良好であった。結論として直打用高単位アスコルビン酸顆粒の製造においてバインダーによる流動層造粒法は合理的な製造法と云える。

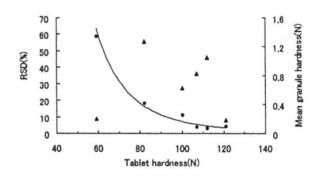


Fig. 19 Relationship between uniformity of binder distribution of granules shown by RSD of FMN content, mean granules hardness, and tablet hardness

Compression pressure : 147MPa, ●, RSD : ▲, Mean granule hardness

7. 一般薬の流動層造粒法における 無水カフェインの薬物偏析抑制¹¹⁾

一般薬のように、多成分で、処方量が大きく異なり、物理化学的性質の違う (特に粒子径)薬物を高濃度に配合する系では、造粒性が低下するだけでなく、含量変動や偏析などの問題が生じることがたびたびある。「風邪薬」の例で紹介する。実験の結果

から製剤の無水カフェイン含量の低かった理由として、特異的にバグフィルターへ捕集される偏析であることが分った。Fig. 20に示したように流動造粒毎にバグフィルターを洗浄・抽出して含量を求めたものである。

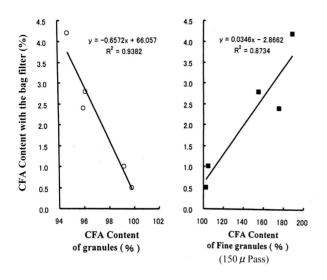


Fig. 20 Relationship of caffeine (CFA) content in the granules with the fine granules and bag filter

一般的に流動層造粒法において含量偏析に関する 要因として、操作面(給気量、温度、スプレー速度) と組成面(粉体の物理化学的性質)のパラメーター の2つが考えられる。操作面の1つとして造粒水分 の影響を調査した。ここでは微粉の舞い上がりを検 知する透過度センサー¹²⁾をセットして給気量を調整 しながら造粒水分を増加していったところ、無水カ フェイン含量は上昇して、水分19%でほぼ理論含量 に達した。操作条件の適正化により解決が出来たが、 高水分造粒では流動状態が限界に近いことも事実で

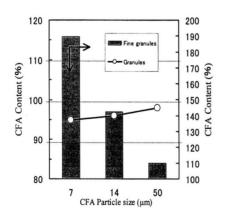


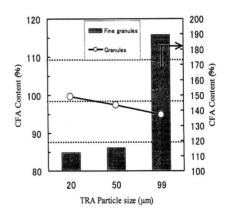
Fig. 21 Effect of Caffeine (CFA) particle size on CFA content of granules and fine granules

あった。一般薬では、薬物特性の幅が広く、操作条件だけで必ずしも解決できない場合がある。そこで組成面で偏析に対して大きい因子と考えられる粒子径を揃えて検討した。Fig. 21には無水カフェインの粒子径(7μ)を増加させた場合と、トラネキサム酸の粒子径(99μ)を減少した場合の結果を示した。いずれの場合も造粒末のカフェイン含量は上昇し、偏析を抑制出来た。

これらの結果から推察するに、一般薬の粒子径の違いによる薬物偏析のメカニズムを考えた。(A)粒子径比が大きい場合、トラネキサム酸のような大粒子は、スプレーゾーンで流動するが、無水カフェインのような小粒子は、分離しやすく一部はバグフィルターに捕集されるため、また落下速度も遅いため、全体として造粒が不均一になる。(B)粒子径比が小さい場合、分離しにくくすべての粒子は均一に流動、造粒されるためバグフィルターへ到達する粒子も少なく薬物偏析の問題もなくなる。流動層造粒法におけるこのような欠点についても解決策があり適用性の拡大が計れた。

8. まとめ

武田薬品における流動層造粒の歴史について述べてきたが、1970年代の直打用高単位ビタミン顆粒の流動層造粒に関する研究が引き金となり、今日の医薬品工業における流動層造粒全盛時代をもたらした。スーパースケールアップを通して流動層造粒の技術的進歩に繋がったと思います。これらの技術が、今後の更なる高度な造粒技術に発展すれば幸せです。(弊社においては現在流動層造粒100%の普及)また直打用顆粒群6品目の商品化により米国における直打化技術の推進にも貢献出来たものと考えてい



Effect of Tranexamic acid (TRA) particle size on CFA content of granules and fine granules

ます。新しい原理の製剤装置が開発されると研究が 活発化し、製剤技術の進歩に繋がることもわかりま した。本研究は10年以上にわたり行われており製剤 特許も10件以上を出願しています。製剤における特 許の重要性は益々認識されており企業における技術 者の使命でもあります。

最後に、本研究にご協力いただいた製剤技術研究 所、ヘルスケア研究所の関係者に感謝します。そし て仲井賞への推薦人である武田ヘルスケア㈱代表取 締役社長平井真一郎博士ならびにご指導いただきま した沢井製薬専務取締役北森信之博士ならびに名城 大学薬学部砂田教授に深甚なる謝意を表します^[3]。

参考文献

- 1) 橋本建次著「混練技術」 産業技術センター P13 (1978).
- 2) L. Pouling, VitaminC and Commmon Cold" W. H. Freeman & Co, Sanfrancisco (1970).
- 3) N. Kitamori, T. Makino, Mfg. Chem. Aerosol

- News. 50(5) 54 (1979).
- 4) T.Makino, N. Kitamori, Chem. Pharm. Bull., 43 514 (1995).
- 5) T. Makino, POWREX SYMPOSIUM 1998 講演要旨集 pJ1-9 (1998).製剤機械技術研究会 第8回講演会 講演要旨集 p31 (1999).
- 6) K. Sugimori, Y. Kawashima, PHARM. TECH. JAPAN 4(8) (1988).
- 7) 坂本 浩、製剤技術講演会(富山)講演要旨(1998).
- 8) 前田 孝行、特開昭 昭和55-167038
- 9) T. Makino, N. Kitamori, N. Wada, Chem, Pharm, Bull., 43 473 (1995).
- 10) 槙野正、大森真治、吉成友宏、砂田久一、薬剤学 60 71 (2000).
- 11) 的場博、吉川智裕、北河和隆、槙野正、柏原俊夫、 PHARM. TECH. JAPAN 18 1213 (2002)
- 12) 盛本修司、田畑哲朗、第13回製剤と粒子設計シンポジウム 講演要旨集 p42 (1996)
- 13) 慎野正、製剤機械技術研究会第14回大会 講演要 旨集 p84 (2004)