

直接顆粒化装置「CTS-SGR」の開発

Development of ConTinuouS-Spray GRanulator “CTS-SGR”

小川 達也、久澄 公二、松井 航、長門 琢也

Tatsuya OGAWA, Koji HISAZUMI, Ko MATSUI, Takuya NAGATO

株式会社パウレック 技術本部 研究開発部

Reserch and Development DIV, POWREX Corporation

■ 要旨

直接顆粒化装置 CTS-SGR (ConTinuouS-Spray GRanulator) は、薬物溶液や分散液などに含まれる固形分を、直接的に顆粒として得られる装置である。CTS-SGR は従来の湿式粒子加工技術である造粒やレイヤリング法による原料粉体のハンドリング性改善に加え、賦形剤を使うことなく均一性に優れた球形顆粒を生成することを実現する。また、製造プロセス中に分級回収機構を組み合わせることで製品粒子径の制御を可能とするだけでなく、生産スケールを時間によって調整することを可能としている。CTS-SGR によって得られる薬物顆粒は経口固形製剤の中でも口腔内崩壊錠やミニタブレットといった、服用アドヒアランス向上に寄与する剤形の製造や新規粒子設計への展開が期待される。ここに装置開発の経緯とアプリケーションについて解説する。

■ Summary

CTS-SGR (ConTinuouS-Spray GRanulator) is the device that enables to prepare granules from solutions or suspensions of drugs or excipients directly. CTS-SGR achieves to improve handling ability of law material powder by conventional methods for processing wet particles (granulation or layering) and prepare uniformly spherical granules without core particles. Classification-collection function were added to manufacturing process to control product particle size, and to control production scale by time. Granules produced by CTS-SGR are expected to develop in the dosage forms contributing to adherence(orally disintegrating tablets , mini tablets) and in new particle design. Here, the background and application examples of the developed device will be discussed.

1 はじめに

湿式状態で生成される薬物溶液やナノ粒子の分散液から固形物を得るには沈降・遠心分離やろ過、噴霧乾燥などの手段により溶媒を分離・除去しなければならない。さらに得られた固形物をハンドリング性の良い顆粒として利用するには粉碎(解砕)や造粒などの工程を経る必要がある。

また近年、経口固形製剤の製造において、服用アドヒアランスを向上させるための取組みが検討されている。口腔内崩壊錠(OD錠)の開発においては苦味マ

スキングや徐放制御などの機能を付与した薬物顆粒を製し、付加価値を向上させる技術が用いられる。他にも服用感の向上を目的に錠剤の小型化に関する研究が行われている。錠剤を小型化するためには薬物が高含量で流動性が良く、かつ粒子径が小さい顆粒が求められる。

顆粒の製造工程を簡略化し、かつ上記のような要求条件を満たす製品を得る方法として、直接顆粒化装置「CTS-SGR」を開発した。開発経緯と開発された装置によるアプリケーション例を以下に示す。

■ Keywords ■ granulation, continuous, orally disintegrating tablets, mini tablets

2 装置の構成

薬物溶液や分散液から直接的に製品顆粒を得るために、流動層技術を応用してスプレー方式や付着防止機構、分級・回収方式を種々検討した。結果的に、攪拌流動層をベースとしたボトムスプレー方式の直接顆粒化装置の開発に至った。以下、要点について述べる。

2.1 流動層の形式

スプレー初期に噴霧乾燥法によりシード粒子を製する必要があること、顆粒を成長させるには粒子同士の凝集を抑制しつつシード粒子へのレイヤリング造粒が欠かせないことから、スプレー位置は底部としボトム方式を採用した。スプレー方向は鉛直上向きとして、スプレーパターンを妨げないよう十分な乾燥スペースを設けた。さらに、粉体の流動状態を制御することを目的とし、流動層底部にブレードロータを備えた攪拌流動層方式と組み合わせた。

2.2 スプレーノズル

スプレーノズルには、二流体スプレーノズル「NP XII」を採用した。本ノズルはスプレーの脈動を低減し、またスプレーミスト径が噴霧時、常に均一である特長をもつ。そのため、流動層による粒子コーティングや薬物レイヤリング操作時の団粒の防止やコーティング被膜品質の向上が可能である。

2.3 サイドエアノズル

スプレー初期においては、噴霧乾燥によって製された微細粒子が壁面に付着しやすく、そのまま壁面に滞留する恐れがあるため、製品の均一性を欠き品質安定化の妨げになりかねない。そこで、定期的に壁面の粒子を落とし、層内の粉粒体が定常的に流動状態を確保するよう、循環を促す必要がある。それらの課題を解決するために流動層内壁面には複数箇所のサイドエアノズルを設け、壁面付着を払い落とす機能を付与した。

2.4 サンプルング・分級・回収機構

噴霧乾燥およびレイヤリング造粒が行われる流動層容器内には、プロセス中、十分に成長した顆粒と未成長な微細粒子が混在している。その中から成長した顆粒のみを回収するために、まず流動層容器内から一定量の粉粒体をエア吸引および特殊サイクロン方式によってサンプルングする。この際に微細粒子は流動層容器内に戻される。特殊サイクロンの下には風力分級機構を備えており、未成長な顆粒を分級エアにより再

び流動層容器内に戻される。このように2段階の分級工程を経て所望の粒子径を有する顆粒のみを、製品として回収する (Fig. 1)。この工程の繰返しにより所望の粒子径に育った顆粒のみを回収し続けることができる。この分級・回収サイクルの時間及び分級エアの風量は任意に変更することが可能であり、所望の製品顆粒粒子径や製造量に応じてパラメータを設定する。



Fig. 1 CTS-SGR の構成

3 CTS-SGR による直接顆粒化の原理

CTS-SGR による顆粒化 (以下、SGR 法) は、噴霧乾燥によるシード粒子生成、継続的なスプレーによるレイヤリング造粒、分級・回収と大きく3つのプロセスに分けられる (Fig. 2)。ここで、SGR 法と、噴霧乾燥法およびレイヤリング法との違いについて説明する。

3.1 従来技術と SGR 法の違い

医薬品や食品分野で溶液や分散液から固形分を分離する際、一般的に用いられる方法としてスプレードライヤによる噴霧乾燥法が挙げられる。噴霧乾燥法によって得られる製品の粒子径は固形分の粒子径やスプレーミスト径に依存し、一般的に数 μm ~ 数十 μm の粉粒体として得られる。また、より大きな粒子を得るにはスプレーミスト径の均一化が技術的な課題となり、製品粒子径に大きなばらつきを生じることにつながりかねない。対して、SGR 法では粉粒体が所望の粒子径に成長するまでレイヤリング造粒することで、流動性などハンドリング性を向上させることが可能である。また、備え付けられた分級・回収機構により未成長な微細粒子は流動層容器内に戻されるため、粒子径がシャープな製品顆粒を得ることが可能である (Fig. 3)。

微細な薬物などを顆粒として得る方法として、レイヤリング法が挙げられる。レイヤリング法は攪拌流動層などで流動させた賦形剤核粒子に、薬物やバイнда

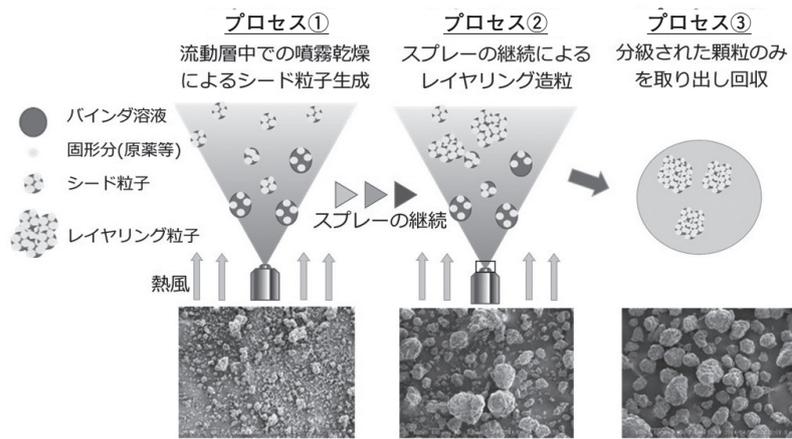


Fig. 2 SGR法を構成する3つのプロセス

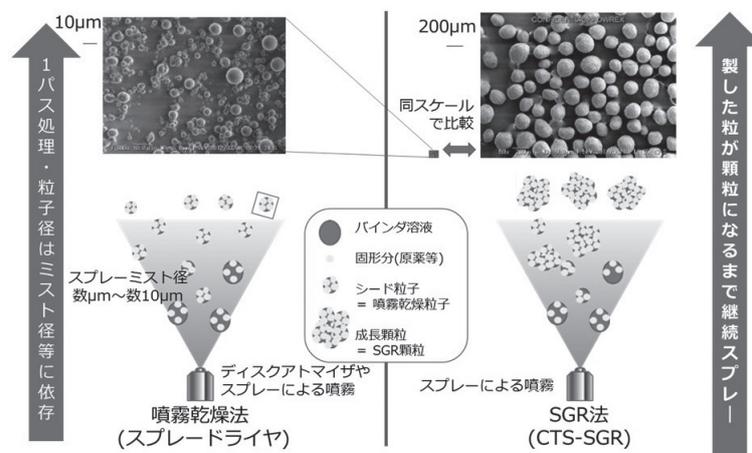


Fig. 3 噴霧乾燥法とSGR法の違い

などを含むスプレー液を噴霧しつつ、乾燥させて被覆する、湿式粒子加工技術の一つである。製品が顆粒として得られるためハンドリング性に優れ、またスプレー液の固形分に含まれる薬物含量や賦形剤核粒子への被覆量を調整することで製品顆粒の薬物含量を調節し、一般的な湿式造粒法よりも含量均一性を向上させる効果が期待できる。一方、製品粒子径は賦形剤核粒子のサイズに依存するため百数十 μm ~ 数百 μm 程度となり、この製品顆粒に溶出制御や苦味マスキングなどの機能を付与するとさらに顆粒を大型化する必要がある。一般的に 200 μm 以上の粒子径の顆粒は口腔内において不快感を覚えるとされるため、例えば OD 錠の製造時に上記のような大型の顆粒を含むと、服用アドヒアランスの低下を引き起こしかねない。服用アドヒアランスを低下させないよう顆粒の薬物被覆量を減らすと顆粒に含有される薬物含量が低下するため、薬物顆粒配合量を増加させなければならず剤形の大型化につながりかねない。対して SGR 法では、核となる粒子そのものがスプレー液から噴霧乾燥に

より分離された固形分である。このため、製品顆粒は数十 μm を下限（ただし固形分の粒子径による）として回収可能である。さらに、賦形剤核粒子を使用しないことでスプレー液の固形分中に占める薬物含量がそのまま顆粒の薬物含量になるため、薬物高含量顆粒を製することも可能である。薬物の高含量化に伴って錠剤中の薬物顆粒配合量を低減し、剤形を小型化することで、薬物アドヒアランスの向上も期待できる (Fig. 4)。

4 装置のスケールアップ

4.1 ラボ検討機から生産機へのスケールアップについて

CTS-SGR はラボ検討用の CTS-SGR-01 (以下 SGR-01) と、生産を見据えた CTS-SGR-X (以下 SGR-X) の 2 機種を取り揃えている (Fig. 5)。

SGR-X は SGR-01 の約 10 倍の乾燥能力を有するよう、相似則によって流動層容器を大型化した。スプ

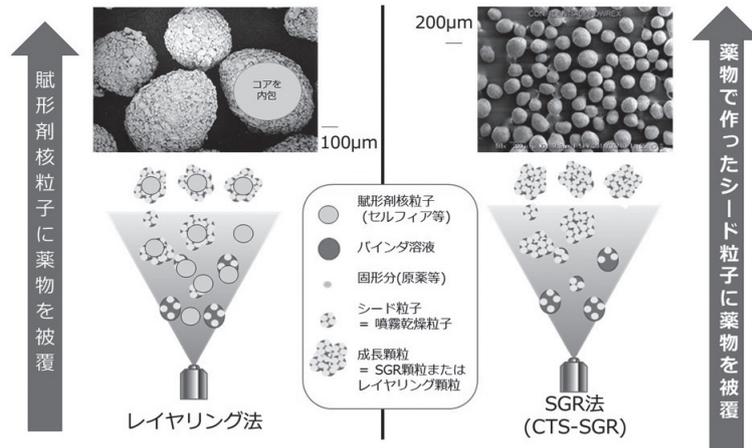


Fig. 4 レイヤリング法とSGR法の違い

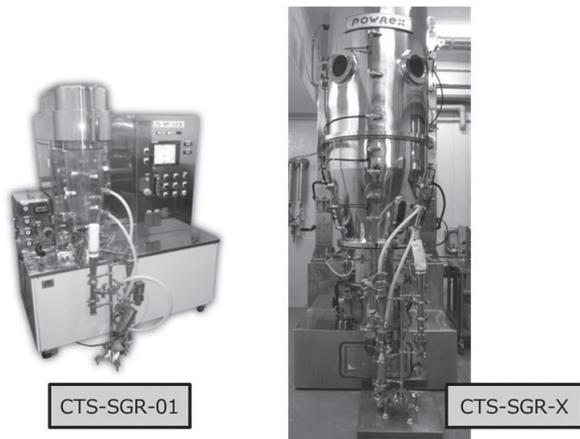


Fig. 5 CTS-SGR-01 および CTS-SGR-X 外観

レーノズルはそれぞれの生産速度(スプレー噴霧速度)範囲内において、スプレーエアの調整によりスプレーミスト径を同等にできることを確認した上で、SGR-01で1本、SGR-Xでは3本とし、生産速度の増加に対応した。また、分級・回収機構については生産量の増加に応じて台数を増やすことで対応し、SGR-01での検討条件をSGR-Xへのスケールアップ検討に反映できるように設計した。

4.2 スケールアップ時の製品顆粒特性

SGR-01とSGR-Xを用いて、標準処方での比較検討を実施した。結果として、得られた顆粒は粒子径がシャープであり、表面が滑らかで締まっているという、共通の特性を持っていることが確認できた。原料組成および結果を下に示す(Table 1 , Fig. 6)。

Table 1 スケールアップ検討 原料組成

	液処方 (%)	固形分比 (%)
乳糖 (DFE pharma 社)	13.53	67.7
コーンスターチ (松谷化学工業(株))	5.80	29.0
HPC-L (日本曹達(株))	0.68	3.4
水	80.00	-

5 SGR法によって得られる製品顆粒の特徴

SGR法は溶液、分散液を問わず顆粒化でき、薬物高含量顆粒を製することも可能である。また、粒度別薬物含量やかさ密度が均一、粒子径がシャープ、かつ重質で球形に近い顆粒を連続的に回収し続けること

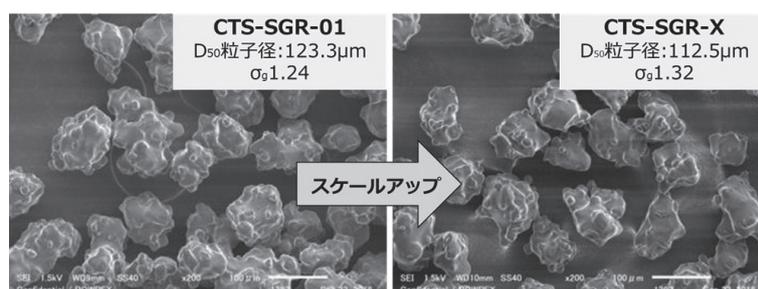


Fig. 6 スケールアップ検討 顆粒のSEM写真(×200)

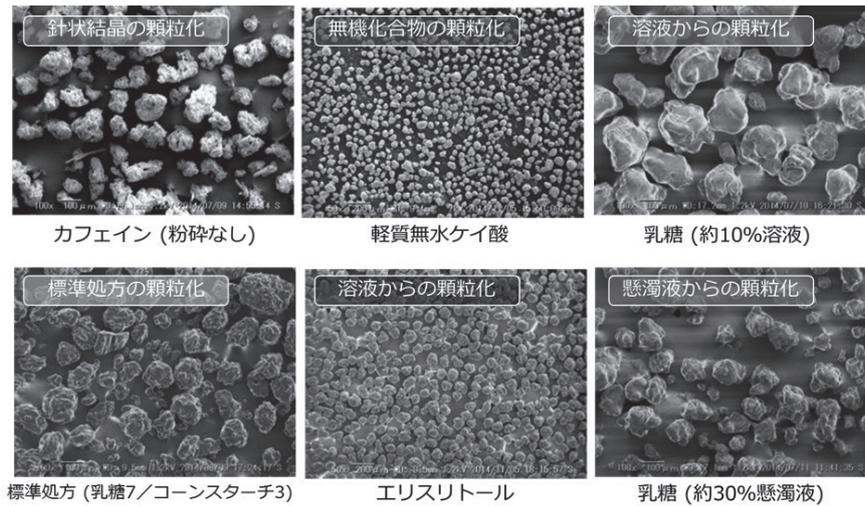


Fig. 7 直接顆粒化事例

ができる。以下に詳細を述べる。

5.1 直接顆粒化事例

SGR 法により、針状結晶の例としてカフェイン、無機化合物の例として軽質無水ケイ酸、また糖などの顆粒化事例を示す。結合剤として HPC を使用し、SEM 写真のように溶液、分散液を問わず顆粒化できることを確認している (Fig. 7)。

5.2 顆粒中の薬物高含量化

SGR-X を使用し、固形分としてエテンザミドを 89.3 % 含有する薬物高含量顆粒を製した例を示す (Table 2, Fig. 8)。

Table 2 薬物高含量顆粒 原料組成

原料	液処方 (%)	固形分比 (%)
エテンザミド (岩城製薬株)	21.42	89.3
PVA (株クラレ)	2.58	10.7
水	76.0	-

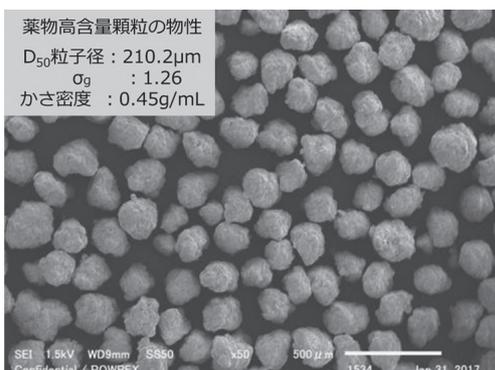


Fig. 8 薬物高含量顆粒の SEM 写真 (×50)

この顆粒の D_{50} 粒子径 $210 \mu\text{m}$ を例に、SGR 顆粒とレイヤリング顆粒とで生じる薬物含量の違いを比較した (Table 3, Fig. 9)。SGR 顆粒はスプレー液から分離された固形物のみで形成されているため、この固形物量を 100 % とする。対してレイヤリング法で、仮に賦形剤核粒子として一般的に用いられる原料 (D_{50} 粒子径 = $160 \mu\text{m}$) を使用した場合、スプレー液から分離された固形物が占める体積の理論比は 55.8 % となる。同等の薬物含量を要求する場合、顆粒の大型化や剤形に含まれる薬物顆粒量の増量が必要であることは先に述べたとおりである。

Table 3 SGR 顆粒とレイヤリング顆粒の薬物含量比較例

	SGR 顆粒	レイヤリング顆粒
噴霧固形物が占める体積 [μm^3]	4,846,590	2,703,017
一粒中の噴霧固形物が占める割合 [%]	100%	55.8%

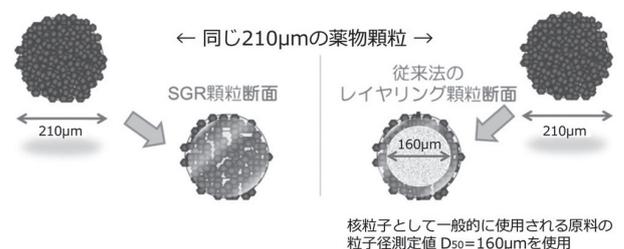


Fig. 9 SGR 顆粒とレイヤリング顆粒の薬物含量比較例

5.3 薬物顆粒の小型化

SGR-01 により分散液系のプラセボとして軽質無水ケイ酸を、溶液系のプラセボとしてエリスリトールを顆粒化した例が先に示した Fig. 7 である。賦形剤核

粒子を使用しないことで 50 μm 程度から顆粒を製し、製品として回収することが可能なため、OD 錠などを製する際に口腔内におけるざらつきを感じにくい顆粒を製することができる。

5.4 製品顆粒粒子径の均一性

CTS-SGR はプロセス中に分級・回収機構を備えており、風力による精密な分級を行うことで粒子径のシャープな製品顆粒を得ることが可能である。Fig.10 は同一処方 を攪拌造粒、流動層造粒、SGR 法の 3 方式にて造粒または顆粒化した結果の比較である。SGR 法で得られた製品顆粒粒子径の幾何標準偏差 σ_g は 1.1 ~ 1.4 と、非常にシャープなことが確認された。これにより、粒子コーティング操作における流動高さや運動性の均一化、粒子径の分布による充填ばらつきを軽減、といった効果が期待できる。また、粒子コーティングの被覆性に関しても、粒子径が均一なことで被覆厚みを一定にしやすいため、薬物溶出時間のばらつきを低減する効果にも期待できる。

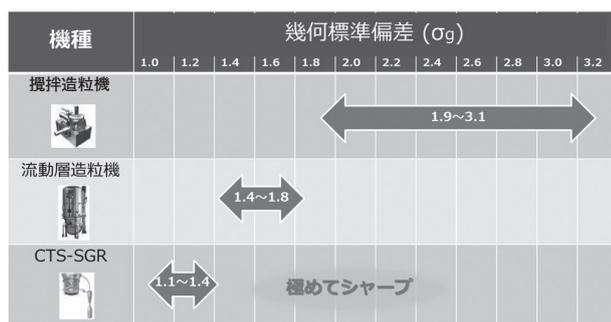


Fig.10 粒子径分布の幾何標準偏差 (σ_g) 比較 (標準処方)

5.5 ロングランテストにおける経時的な製品安定性

SGR-X を用いて 24 時間連続運転を実施した。乳糖をベースに、トレーサとしてエテンザミドを使用し、固形分 20% にて調製したスプレー液を Microfluidizer[®] にて微粉碎前処理し、直接顆粒化操作を行った。原料組成を表に示す (Table 4)。運転開始から 360 分時点で分級・回収機構にサンプリングを開始し、30 分毎

Table 4 ロングランテスト 原料組成

	液処方 (%)	固形分比 (%)
乳糖 (DFE pharma 社)	16.0	80.0
エテンザミド (岩城製薬株)	2.8	14.0
HPC-L (日本曹達株)	1.2	6.0
水	80.0	-

に製品回収を行い、これらを評価用顆粒とした。

経時的に採取した評価用顆粒の内 4 点を取り出し、ミナブレットを想定した 15 mg を HPLC 分析 ($n=6$) に供した結果について、各回収時間におけるエテンザミド含量と標準誤差を下に示す (Table 5, Fig.11)。測定量 / 理論量にて算出した割合の平均が 102.07 ~ 104.69 %、標準誤差が 0.84 ~ 2.02 と、非常に含量均一性が良好な顆粒が得られていることを確認した。

また各回収時間における評価用顆粒のかさ密度および平均粒子径を確認した。その結果、回収時間 510

Table 5 ロングランテスト 回収時間別含量均一性

運転時間 (min)	測定量 / 理論値 (%)	平均 (%)	標準誤差
540	99.66	102.77	0.84
	103.91		
	105.73		
	103.31		
	101.88		
	102.12		
600	112.97	104.69	2.02
	103.34		
	99.63		
	104.12		
	100.52		
	107.59		
1080	103.84	102.66	0.94
	101.80		
	98.99		
	102.57		
	102.82		
	105.96		
1440	100.71	102.07	1.35
	102.73		
	108.33		
	99.79		
	101.64		
	99.23		

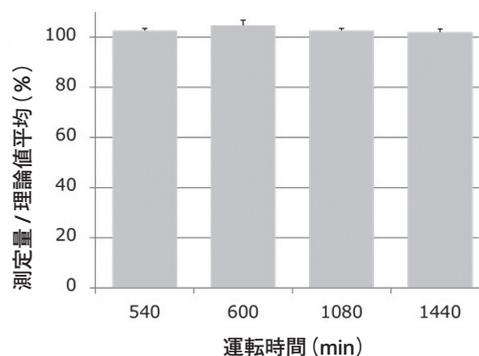


Fig.11 ロングランテスト 回収時間別含量均一性

分以降、かさ密度が0.64～0.67 g/mLとほとんど変化がなく、かつ重質な顆粒であることを確認した。レーザー回折法により測定したD₅₀粒子径は90 μm（±9 μm）であり、幾何標準偏差σ_gは1.42以下と、非常に安定的、かつ粒子径がシャープであることを確認した。回収時間毎のかさ密度およびD₅₀粒子径を以下に示す（Fig.12）。

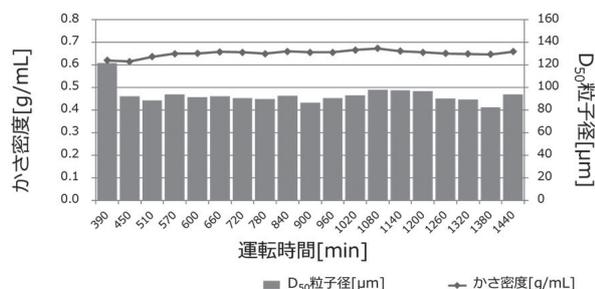


Fig.12 ロングランテスト かさ密度およびD₅₀粒子径

上記のように、SGR法にて製した顆粒は薬物含量が均一で重質、かつ粒子径がシャープ、そして製品品質の経時的な安定性に非常に優れた特性を有する。また、走査型電子顕微鏡（SEM）で確認した粒子表面は、エテンザミドや乳糖など原料由来の凹凸は見られるものの、空隙がほとんどなく、滑らかで締まっていることが確認された（Fig.13）。

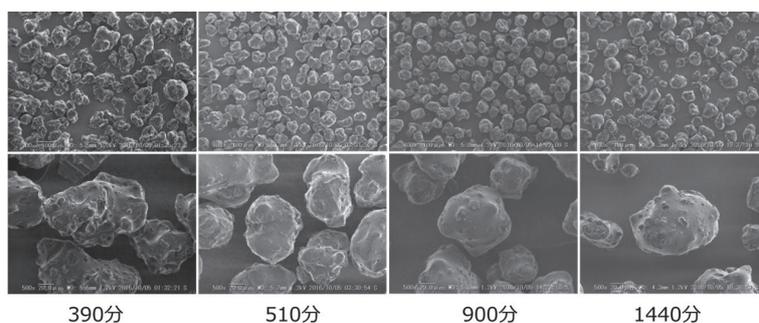


Fig.13 ロングランテスト 製品顆粒のSEM写真（×100および500）

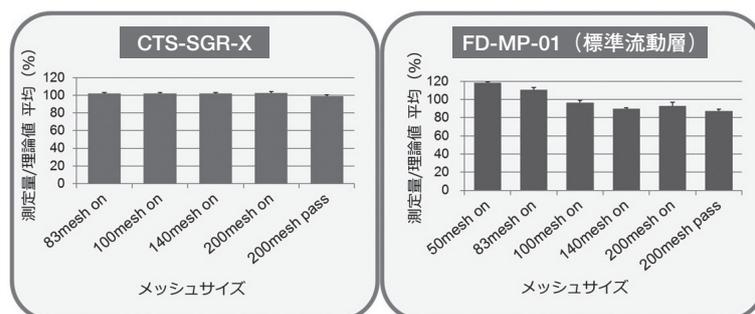


Fig.14 製品顆粒の粒度別含量均一性

5.6 高い含量均一性

5.5で示したロングランテスト後、製品容器に残留した未分級の粉粒体を採取して篩分けし、エテンザミドの粒度別含量均一性を評価した。比較対象としてラボ検討機であるFD-MP-01（標準流動層仕様）で製した同一処方顆粒の粒度別含量均一性を示す（Fig.14）。噴霧乾燥によるシート粒子生成およびレイヤリング造粒によって、エテンザミド含量は顆粒粒子径の違いによらず、ほぼ理論どおりの含量であることが示された。

5.7 顆粒の重質化と球形化

一般的に流動層造粒によって製された顆粒はポラスで、かさ密度が低い傾向にあり、撈拌造粒によって製された顆粒は圧密効果によりかさ密度が高い傾向にある。CTS-SGRによって製された顆粒はボトムスプレーによってレイヤリング造粒されているため、粒子表面に空隙がほとんどなく、かさ密度が高い重質な顆粒になりやすい。また、スプレー液が粒子表面に展延しながら乾燥することで球形化しやすいといえる。同一処方により製した顆粒のかさ密度および円形度を評価し、比較した結果を示す（Fig.15）。この特徴は「5.4 製品顆粒粒子径の均一性」での説明と同様に、顆粒の運動性の均一化やコーティング被覆性の向上が期待できるといえる。

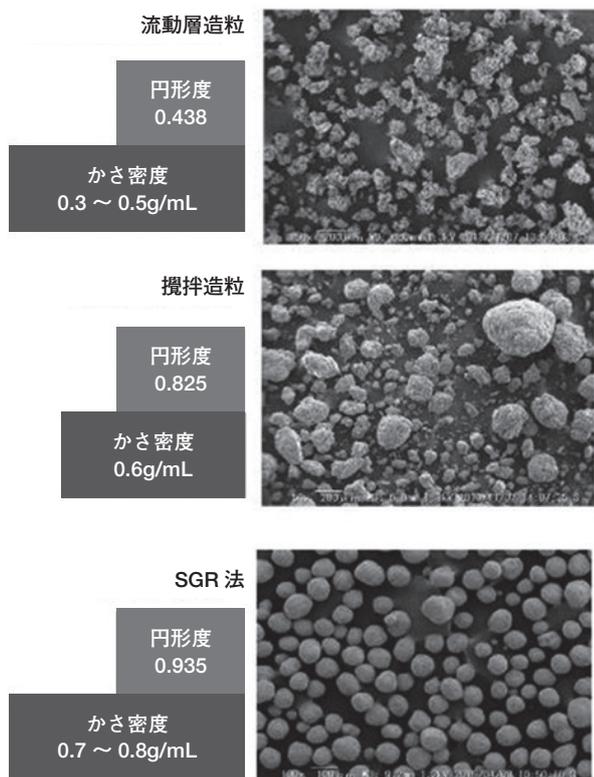


Fig.15 顆粒の円形度とかさ密度 (標準処方)

6 SGR 顆粒により期待される品質向上例

SGR 法により製した顆粒を様々な剤形に展開し、品質を向上させることが期待できる。以下に例を紹介する。

・OD 錠への展開

主薬の高含量化や薬物顆粒の小型化が可能である点、得られる顆粒表面に空隙が少なく滑らかな点は、前述のように OD 錠用顆粒を製する際に非常に有用な特長といえる。

・ミニタブレットへの展開

近年、投与量の調整や小児用製剤への適用を含め、ミニタブレットへの注目が高まっている。杵臼の金型を小型化し、さらに多本杵とすることで、生産量を減らさず小さな錠剤を得ることができる (Fig.16)。

ただし、一錠が小さいため、原料粉体の薬物含量に

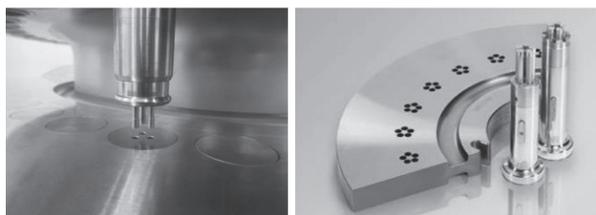


Fig.16 ミニタブレット打錠用 臼・杵・セグメント

ばらつきが大きいと錠剤毎の薬物含量にも影響しかねない。薬物含量均一性に優れる SGR 顆粒はこの課題を解決し、寄与できると考える。以下に実際にミニタブレットを製した条件および結果を示す (Table 6, 7, Fig.17)。SGR 顆粒に滑沢剤を添加混合し、打錠した結果、回転盤回転数や杵先数に関わらずほぼ理論値に等しい薬物含量の錠剤が得られた。

Table 6 ミニタブレット原料組成

原料	固形分比 (%)
乳糖 (DFE pharma 社)	56.0
コーンスターチ (松谷化学工業株)	24.0
HPC-L (日本曹達株)	6.0
エテンザミド (岩城製薬株)	14.0

Table 7 ミニタブレット打錠条件

機種	FETTE 社製 2090i
臼杵	TSM19 φ2.5mm, R3.5
杵先数	3, 6, 9
臼杵取付け	3ステーション

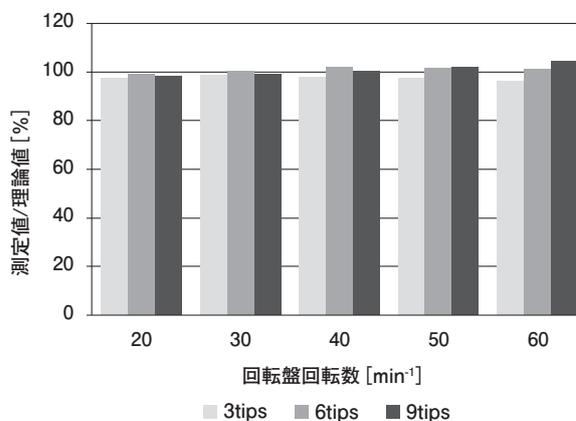


Fig.17 ミニタブレットの含量均一性

・低含量製剤への展開

高薬理活性薬物などを低濃度で含む剤形を製する際、含量均一性を向上させる必要がある。薬物を賦形剤などによって倍散し低濃度にする製法や賦形剤核粒子に薬物をレイヤリングして顆粒とし、賦形剤などと混合する製法が用いられている。ただしどちらの製法においても、粉体同士の原料混合時に薬物含量均一性が担保できるか、という問題が生じかねない。また賦形剤核粒子を使用する製法ではコストデメリットが生じる。この点において SGR 法を用いれば、薬物

低含量でも含量均一性が良好な顆粒を製することが可能である。表に示す原料配合にて SGR-01 による顆粒化を 500 分まで行った (Table 8)。打錠障害を抑制し、排出圧を低減する目的で親水基を持つ滑沢剤である PRUV (JRS ファーマ株) を配合した。また、錠剤硬度の向上と導水を目的に Kollidon CL-M (BASF ジャパン株) を配合した。得られた顆粒の SEM 写真を示す (Fig.18)。

Table 8 低含量製剤 原料組成

原料	配合率 (%)	固形分比 (%)
マンニトール (Roquette 社)	15.6	78.0
HPC-L (日本曹達株)	2.4	12.0
クロスポビドン (BASF ジャパン株)	1.6	8.0
アセトアミノフェン (岩城製薬株)	0.1	0.5
PRUV (JRS ファーマ株)	0.3	1.5
水	80.0	-

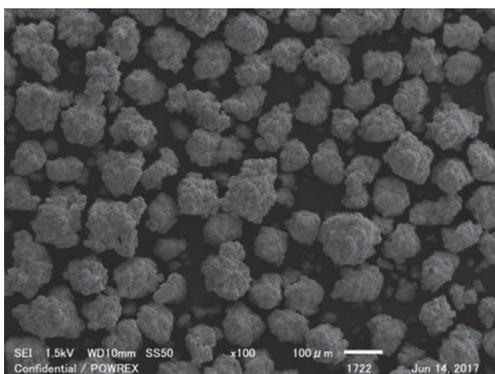


Fig.18 低含量製剤用顆粒の SEM 写真 (×100)

この顆粒を 180 mg ずつ 10 点サンプリングし、アセトアミノフェン含量を測定した結果を示す (Table 9)。薬物が固形分中に 0.5 % と非常に低含量であっても含量均一性が良好であることが確認された。さらに、この顆粒に賦形剤や滑沢剤を添加することなく打錠を行った。条件および結果を示す (Table10, Fig.19)。薬物低含量かつ含量均一性に優れ、打錠障害も見られず、打錠後の硬度や崩壊性、摩損度が良好な顆粒を製することができた。

7 おわりに

CTS-SGR の開発経緯からアプリケーション例、そ

Table 9 低含量製剤 含量均一性

運転時間 (min)	測定量 / 理論値 (%)	平均 (%)	標準誤差
500	103.71	100.12	0.71
	103.97		
	97.57		
	101.46		
	98.99		
	99.00		
	97.56		
	99.91		
	99.74		
	99.32		

Table10 低含量製剤 打錠条件

機種	FETTE 社製 102i
臼杵	TSM19 φ8.0mm, R12.0
臼杵取付け	3 ステーション



Fig.19 低含量製剤打錠品外観および物性

して期待される効果について記した。本稿では製剤における中間原料としての顆粒製造について主に述べたが、CTS-SGR の利用範囲はその限りでなく、原薬を合成・晶析した液を直接的に顆粒化する製法なども利用範囲と考えている。また、最終製品としての顆粒製造にも利用できる。OD 錠やミニタブレット、低含量製剤など、服用アドヒアランス向上やターゲットへの服薬量最適化など、様々な要求を満たすために多様化する剤形に対して、特徴的な顆粒を製し、提供することが可能である。

参考文献

- 1) 久澄公二, PHARM TECH JAPAN, Vol.31, No.16 15-23 (2005).
- 2) 社団法人 日本粉体工業技術協会 編, 造粒ハンドブック, 株式会社オーム (1991).