



# 流動層造粒プロセスの工程理解およびスケールアップに関する研究

藤原, 麻矢

---

(Degree)

博士 (工学)

(Date of Degree)

2014-03-25

(Date of Publication)

2015-03-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6093号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006093>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(別紙様式 3)

(氏名：藤原 麻矢 NO. 097T903T 1/2)

## 論文内容の要旨

氏 名 藤原 麻矢

専 攻 工学研究科 応用化学専攻

論文題目 (外国語の場合は、その和訳を併記すること。)

流動層造粒プロセスの工程理解およびスケールアップに

関する研究

指導教員 迫 和博

(注) 2, 000 字～4, 000 字でまとめること。

医薬品経口固形製剤の代表例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤などが挙げられる。錠剤、カプセル剤および顆粒剤を製造する上で、目的の最終製品品質を得るため、造粒は極めて重要な工程である。造粒は、粉体や塊状あるいは溶液状の原料からほぼ均一な粒子を作り出す操作であり、粉体の流動性の改善や偏析防止等、粉体に何らかの機能性を付与するために実施される。本研究では種々の造粒法の中で流動層造粒法に着目し研究を行った。医薬品の初期開発段階においては、原薬の製造バッチスケールが小さいことや製造コストの観点により実生産よりも小さなスケールで処方設計ならびに製造条件の確立が行われることが多く、開発の途中でスケールアップ作業が行われることが多い。流動層造粒工程のスケールアップ則に関しては、これまでにある程度整理されているものの、全ての実験環境にあてはまるスケールアップ則は未だ提案されていない。現状のスケールアップ則をより精密なものにできれば、生産スケールでの条件出し回数の削減による開発コスト削減ならびに環境負荷低減、スケールアップ実験失敗による新薬開発スケジュール遅延リスクの回避、少量スケールと生産スケールの製造条件の関連性を明確化することで開発段階の製造ノウハウの価値を最大化し、医薬品品質のさらなる向上が可能となる。従い、本研究では流動層造粒工程の工程理解を深め、スケールアップをこれまで以上に体系的かつ円滑に行うことを目的として研究を行った。

第 1 章においては、流動層造粒工程の工程理解をさらに深める観点で、流動層造粒の造粒速度に対する重要因子を、統計的解析手法を利用して評価した。入力因子としては 9 種の因子 (結合剤の粘度、結合剤の密度、結合剤の表面張力、接触角、濡れ仕事、ミスト径、ストークス数、粉体付着後の液滴厚みおよび液滴径) を選定した。各入力因子と造粒速度の間の相関係数を確認した結果、粉体付着後の液滴径が造粒速度に最も影響が大きいことを確認した。さらに、部分最小 2 乗法を実施し、各入力因子の相関ローディングを確認した結果、主成分 1 は粉体付着後の液滴径の大きさを代表する要素であり、主成分 2 は濡れ性に関連する要素であることを確認した。工程理解のレベルとスケールアップ則の内容は密接に関連することから、本結果は、円滑な処方設計および工程設計を行うことに役立つと共に、将来さらに高度なスケールアップ則を考案する際に有用な知見であると考えられる。また、粒子の粉化度やスケール違いのデータ等、スケールアップ効果をモデルに入れ込むことができれば、将来的にスケールアップ後の粒子径予測が可能となると考えられる。第 2 章においては、流動層造粒工程のスケールアップにおいて重要な製造パラメーターであるスプレーミスト径に関する研究を実施した。これまで他分野では種々のスプレーミスト径予測式が報告されているものの、医薬品産業に適用可能なスプレーミスト径予測式は明確ではない。従い、本研究では医薬品産業の流動層造粒工程のパイロットスケールから実生産スケールのスケールアップに適用できる、スプレーミスト径の予測式の選定、作成ならびにスケールアップ則の確立を実施した。本研究において、結合剤溶液、スプレーノズルの形状、スプレー噴霧条件は、医薬品産業の実態に基づいて選定し、他分野における

(氏名：藤原 麻矢 NO. 097T903T 2/2)

スプレーミスト径の予測式(抜山の式, Walzelの式, Mulhemの式)を相関係数およびRMSE(実則値と予測値の誤差の2乗平均値)を指標に評価した。その結果, Mulhemの式は抜山の式およびWalzelの式よりも, 正確にスプレーミスト径を予測できることを確認した。さらに, ミスト径予測値の正確さを改善するため, Mulhemの式を修正し, 流動層造粒工程に最も適したミスト径予測式を作成した。また, 同じオフィス径のノズルを使用し, かつ噴霧液の変更がない条件下では, 流動層造粒工程のスケールアップにおけるミスト径の指標として, 空気のWever数と気液比の積, すなわち $We \cdot m_{air}/m_{liq}$ が使用できることを確認した。噴霧条件とミスト径の分布の関係について検証した結果, ミスト径分布はスプレー条件によらないことを確認した。従い, 異なる噴霧液速度においても, 平均のミスト径を一致させればミスト径の分布は一致させられると考えられる。本結果を使用すれば, パイロットスケールと生産スケールの製造条件の関連性を明確化でき, より一貫性の高いスケールアップが可能となると共に, スケールアップが容易になると考えられる。

第3章においては, 流動層造粒工程のスケールアップ段階における造粒中の層内顆粒水分値をスケール間で一致させるための製造条件設定を容易にすると共に, 流動層造粒工程をより堅牢にするため, 医薬品産業の流動層造粒工程に適用しやすい顆粒水分値制御に関する研究を行った。本研究においては給気温度を制御対象とした顆粒水分値のP(比例)フィードバック制御(P水分値制御)の実用性を, 噴霧スプレー速度を外乱因子として, 既存の製品温度制御と比較することで評価した。その結果, P水分値制御を適用した場合, 実測の顆粒水分値のプロファイルを目標の顆粒水分値プロファイルに合わせるように調節することができた。さらに, P水分値制御の方が製品温度制御よりも外乱に対する造粒中の顆粒水分値の変動が小さく, その結果として外乱に対する造粒品の粒子径の変動が小さくなることを確認した。P水分値制御は, 水分値制御の導入時に既存の造粒条件を大きく変更する必要がないメリットがある。P水分値制御をスケールアップ段階で適用することができれば, スケール間での流動層内顆粒水分値を容易に一致させることができるため, これまで以上に簡便にスケールアップが実施できるようになると考えられる。その結果, 生産スケールでの検討回数の削減につながるものと考えられる。

以上のことから第1章から第3章の結果は, 流動層造粒工程の工程理解を深め, スケールアップをこれまで以上に体系的かつ円滑に行うことに繋がるものと考えられる。流動層造粒法は, 医薬品産業の経口固形製剤の製造に頻繁に使用されることから, 本研究成果は医薬品の開発段階のノウハウの価値最大化および開発効率の改善につながるものである。その結果として, 医薬品の品質のさらなる向上, ならびに環境負荷低減につながるものと考えられる。

氏名	藤原 麻矢		
論文題目	流動層造粒プロセスの工程理解およびスケールアップに関する研究		
審査委員	区分	職名	氏名
	主査	教授	迫 和 博
	副査	教授	大 村 直 人
	副査	教授	西 山 覚
	副査	准教授	山 下 計 成

### 要 旨

医薬品経口固形製剤の代表例としては, 錠剤, カプセル剤, 顆粒剤などが挙げられる。錠剤, カプセル剤および顆粒剤を製造する上で, 目的の最終製品品質を得るため, 造粒は極めて重要なプロセスである。造粒は, 粉体や塊状あるいは溶液状の原料からほぼ均一な粒子を作り出す操作であり, 粉体の流動性の改善や偏析防止等, 粉体に何らかの機能性を付与するために実施される。本研究では種々の造粒法の中で流動層造粒法に着目し研究が行われている。医薬品の初期開発段階においては, 製造コストの観点により実生産よりも小さなスケールで処方設計ならびに製造条件の確立が行われることが多く, 開発の途中でスケールアップ作業が行われることが多い。流動層造粒のスケールアップに関しては, これまでにある程度整理されているものの, 全ての実験環境にあてはまるスケールアップ則は未だ提案されていない。現状のスケールアップ則をより精密なものにできれば, 生産スケールでの条件出し回数の削減による開発コスト削減ならびに環境負荷低減, スケールアップ実験失敗による新薬開発スケジュール遅延リスクの回避, 少量スケールと生産スケールの製造条件の関連性を明確化することで開発段階の製造ノウハウの価値を最大化し医薬品品質のさらなる向上が可能となる。本研究は, 流動層プロセスの工程理解を深め, スケールアップをこれまで以上に体系的かつ円滑に行うことを目的として行われている。

第1章においては, 流動層造粒の工程理解をさらに深める観点で, 流動層造粒の造粒速度に対する重要因子を, 統計的解析手法を利用して評価している。入力因子としては9種の因子(結合剤の粘度, 結合剤の密度, 結合剤の表面張力, 接触角, 濡れ仕事, ミスト径, ストークス数, 粉体付着後の液滴厚みおよび液滴径)を選定している。各入力因子と造粒速度の間の相関係数を確認した結果, 粉体付着後の液滴径が造粒速度に最も影響が大きいことを明らかにしている。さらに, 部分最小二乗法により各入力因子の相関ローディングを確認することにより, 主成分1は粉体付着後の液滴径の大きさを代表する要素であり, 主成分2は濡れ性に関連する要素であることを明らかにしている。工程理解のレベルとスケールアップ則の内容は密接に関連することから, 本結果は, 円滑な処方設計およびプロセス設計を行うことに役立つと共に, 将来さらに高度なスケールアップ則を考案する際に有用な知見であると考えられる。また, 粒子の粉化度やスケール違いのデータ等, スケールアップ効果をモデルに入れ込むことができれば, 将来的にスケールアップ後の粒子径予測が可能となると考えられる。

第2章においては, 医薬品経口固形製剤における流動層造粒プロセスのスケールアップにおいて, 重要な製造パラメーターであるスプレーミスト径に関する研究を実施している。これまで他分野では種々のスプレーミスト径予測式が報告されているものの, 製剤分野で適用可能なスプレーミスト径の予測モデルは明確ではない。本研究では, 医薬品固形製剤の流動層造粒プロセスにおいて, パイロットスケールから実生産スケールのスケールアップに適用可能なスプレーミスト径の予測モデルの選定, 作成ならびにスケールアップ則を確立している。本研究では, 結合剤溶液, スプレーガンノズルの形状, スプレー噴霧条件は, 製剤工程の実態に基づいて選定し, 他分野におけるスプレーミスト径の予測式(抜山の式, Walselの式, Mulhemの式)を相関係数およびRMSE(実則値と予測値の誤差の2乗平均値)を指標に評価している。その結果, Mulhemの式は抜山の式およびWalselの式よりも, 正確にスプレーミスト径を予測できることを明らかにしている。さらに, ミスト径予測値の正確さを改善するため, Mulhemの式を修正し, 流動層造粒プロセスに最も適したミスト径予測式を確立, 提唱している。また, 流動層造粒のスケールアップにおけるミスト径の指標としては,  $We \cdot (m_{air}/m_{liq})$ が使用できることを明らかにしている。噴霧条件とミスト径の分布の関係について検証した結果, ミスト径分布はスプレー条件によらないことを明らかにしている。

氏名	藤原 麻矢
<p>以上の知見から、異なる噴霧液速度においても、平均のミスト径を一致させればミスト径の分布は一致させられると考えられる。本結果を使用することにより、パイロットスケールと生産スケールの製造条件の関連性を明確化でき、より一貫性の高いスケールアップが可能となると共に、スケールアップが容易になると考えられる。</p> <p>第3章においては、流動層造粒における造粒中層内水分値を、スケール間で一致させるための製造条件設定を容易にすると共に、流動層プロセスをより堅牢にするため、医薬品の流動層造粒プロセスに適用しやすい水分値制御に関する研究を行っている。本研究においては給気温度を制御対象とし、水分値のP（比例）フィードバック制御（P水分値制御）の実用性を、噴霧スプレー速度を外乱因子として、既存の品温制御と比較することで評価している。その結果、P水分値制御を適用した場合、実測の水分値のプロファイルを目標の水分値プロファイルに合わせるように調節可能であることを明らかにした。さらに、水分値制御の方が品温制御よりも外乱に対する造粒中の水分値変動の影響が小さく、その結果として外乱に対する造粒品の粒子径の変動は小さくなることを見出した。P水分値制御は、水分値制御の導入時に既存の造粒条件を大きく変更する必要がないメリットがある。P水分値制御をスケールアップ段階で適用することができれば、スケール間での流動層内水分値を容易に一致させることができるため、これまで以上に簡便にスケールアップが実施できるようになると考えられる。その結果、生産スケールでの検討回数の削減につながるものと示唆している。</p> <p>以上、本論文は、造粒速度に対する重要因子を明らかにし、重要な製造パラメーターであるスプレーミスト径について実用可能な予測式を提案し、造粒中の層内水分値をスケール間で一致させるためのフィードバック制御を実用化しており、工学的価値が高いといえる。これらの研究結果は、流動層造粒プロセスの工程理解を深め、スケールアップをこれまで以上に体系的かつ円滑に行うために価値ある成果であり、提出された論文は工学研究科学位論文評価基準を満たしている。よって、学位申請者の藤原麻矢は、博士（工学）の学位を得る資格があると認める。</p>	