

31-1139 W63-1

流動層造粒工程のスケールアップと製造標準の設定

○吉田 達守^{1,3}, 上本 好文^{1,3}, 谷野 忠嗣^{1,4}, 森川 馨^{2,5} (¹塩野義製薬株式会社,²国立医薬品食品衛生研究所,³生産技術研究所,⁴摂津工場,⁵安全性情報部)

【目的】流動層造粒法のスケールアップ及び製造標準設定において、顆粒品質特に顆粒粒度に影響を及ぼす操作及び管理パラメーターを検討した。

【方法】スケールの異なる流動層(NFLO-30型及びFLO-200型:フロイント製)を用いて、スケールアップ時にスプレーミスト径が顆粒粒度に及ぼす影響及び小スケールの流動層(FLO-2型:フロイント製)を用いてスプレー圧を変更しミスト径が顆粒粒度に及ぼす影響を検討した。また、低融点薬物を配合する製剤を用いて、連続生産時の顆粒粒度の推移について検討を行った。

【結果および考察】造粒水分パターンを合わせるため液速度を1200 g/minに設定したスケールアップでは、500 μmを超える粗大なミストが発生し顆粒粒度が大きくなった。小スケールと同等の顆粒粒度を得るためには、500 μm以上の粗大ミストが発生しないスプレー条件(液速度400g/min×3ノズル)を設定することが重要であった。小スケール実験(FLO-2型)でも同様に500 μm以上のミストが顆粒粒度に大きく影響を及ぼすことがわかった。また、低融点薬物配合製剤を連続生産した場合、ロット毎に顆粒粒度が大きくなり、同時にコンテナスクリーンの流動層差圧も増大し、本実験系では流動層差圧550mmH₂O以上になると顆粒粒度が大きくなる傾向を示した。以上、適切な顆粒粒度を得るためには、500 μm以上の粗大ミストが発生しない液速度及びスプレー圧の設定が造粒水分同様に重要な管理項目であるといえる。また、低融点薬物などスクリーン目詰まりにより流動不良が生じる可能性ある製剤では流動層差圧など装置パラメーターの変化を追跡し、適切なコンテナスクリーンの切替・洗浄サイクルを設定することも重要である。

(本研究は創薬等ヒューマンサイエンス研究事業として実施したものである。)