



作成資料の概略紹介：流動層造粒乾燥工程

1. 流動層造粒乾燥工程とは
 1. 1 変動要因
 1. 2 変動要因の技術的情報
2. プロセスバリデーション実施までに
 2. 1 操作条件等
 2. 2 検体採取
 2. 3 流動層造粒乾燥工程の評価
3. モデル事例

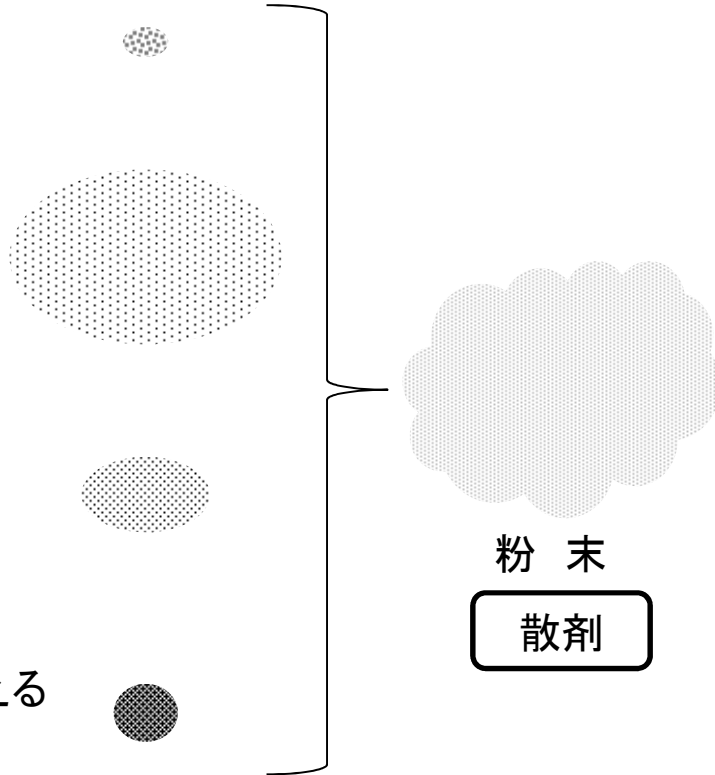
造粒とは

原薬
(有効成分)

量を増やす
(賦形剤)

原薬を速く溶かす
(可溶化剤)

原薬の分解を抑える
(安定化剤)



粒にする

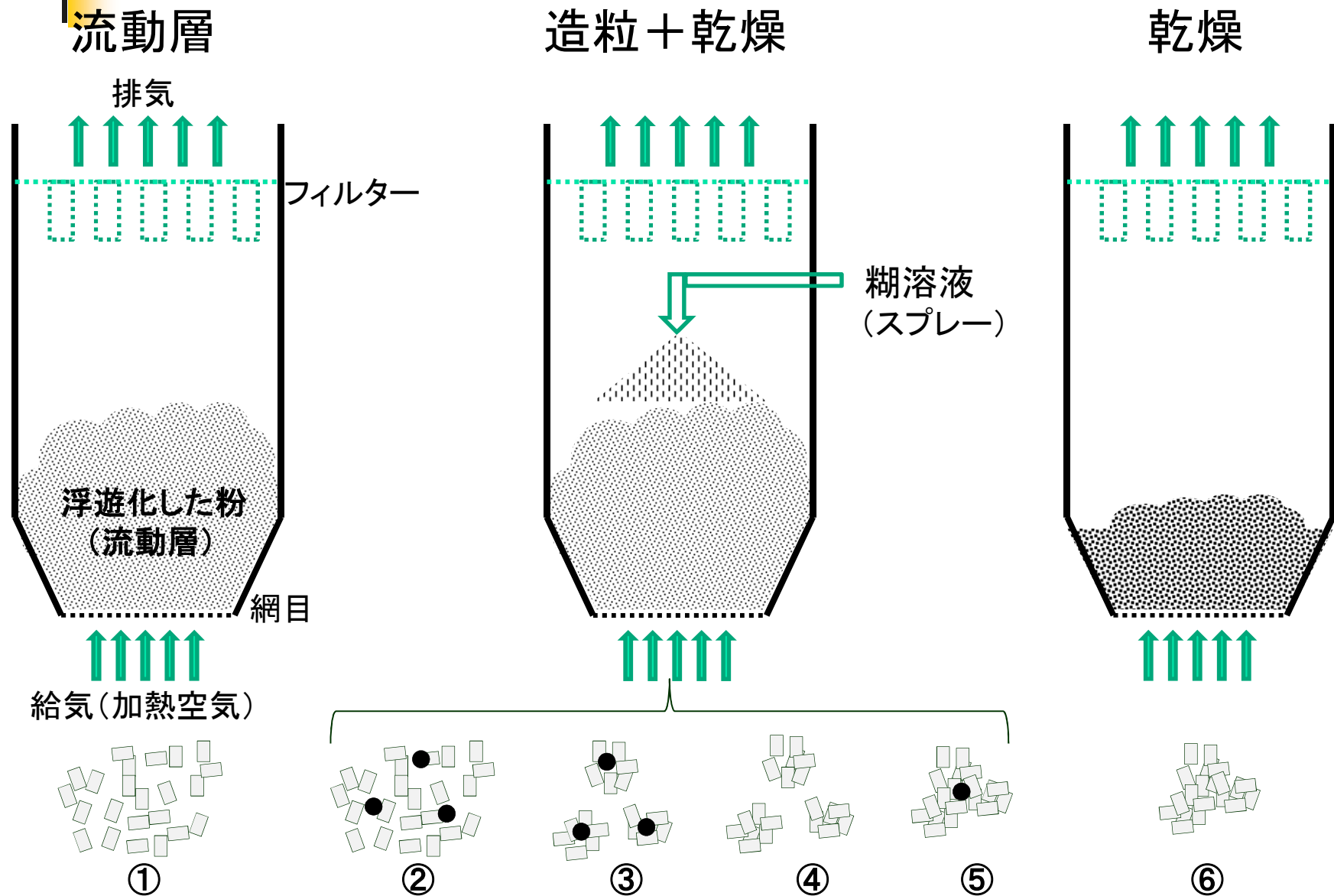
造粒

造粒品

錠剤の形にする
(打錠)

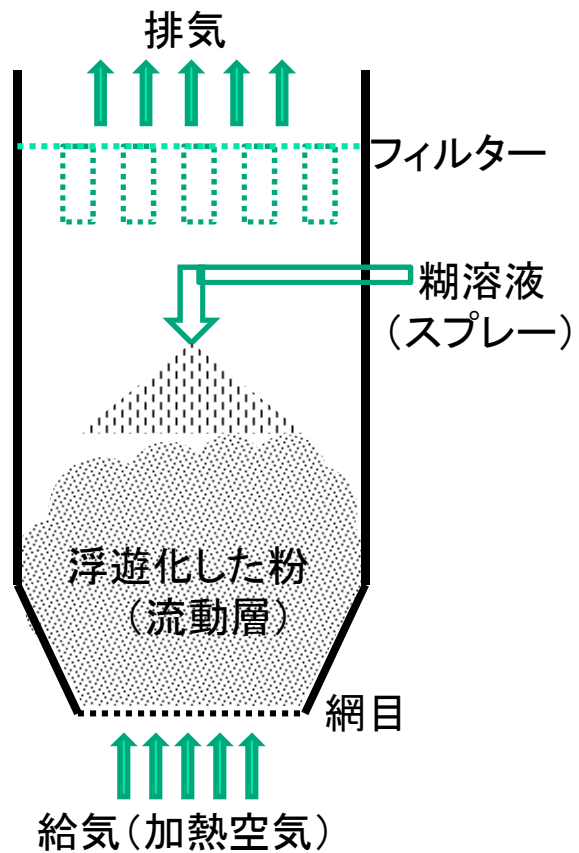
錠剤

1. 流動層造粒乾燥工程とは



1.1 変動要因

製品の品質(造粒品:大きさ、大きさのバラツキ、形状、密度、表面状態等)に影響を及ぼす製造条件等



流動層造粒乾燥工程の変動要因数

- 粉の量
- 加熱空気の量
- 加熱空気の温度
- 糊の状態:溶液、粉末
- 糊溶液の添加速度
- スプレーの圧力
- ...
- ...

合計:12個を例示

1. 2 変動要因の技術的情報

バリデーションを適切に実施するためには ⇒ 製造工程を理解すること
変動要因に関する技術的な情報やノウハウを解説

粉の量 (仕込量)	造粒品、さらには整粒品、混合品のかさ密度や流動性に大きく影響する変動要因である。仕込量が多いと自重効果により造粒品が圧密化し、かさ密度が小さくなり、打錠時の成形性が悪くなる傾向がある。仕込量の適正な範囲を把握することで、変動を抑えることが可能である。
加熱空気の量 (給気風量)	粉末等の流動状態に強い影響を及ぼし、結果として造粒品のかさ密度や流動性にも影響を及ぼす。適切な流動状態を維持するために、造粒の進行と共に給気風量を増加させることが必要となる。
加熱空気の温度 (給気温度)	吸熱特性や凝集性の高い原料を含む製品の造粒を行う場合や、造粒品の水分含量が多くなった場合には、流動層造粒乾燥機の内壁(缶体、コンテナ)に造粒品が付着しやすくなる。不必要に付着させると未造粒品増加や収率低下を招くため、付着を抑制できる造粒条件を目指す。吸熱特性や凝集性の高い原料をベースとした処方、高めの給気温度設定や、コンテナをジャケット等で加温する事により付着を防止できる場合がある。
糊の状態 (結合剤の添加方法)	原薬の特性によっては、非常に強い付着性による打錠障害や撥水性による溶出遅延など錠剤品質に影響するものがある。そのような場合、結合剤を粉末として添加するのではなく、水等の溶媒に結合剤を溶解することにより、打錠障害や溶出遅延を回避できる場合がある。なお、結合液にアルコール等の溶媒を添加すると造粒品の特性が大きく変化する場合もある。
...	...

2. プロセスバリデーション実施までに

プロセスバリデーション実施までに検討すべき項目と要点を記載

2.1 操作条件等

- 1) 流動層造粒乾燥機の選定
- 2) 添加剤の選定
- 3) 投入順序、投入形態
- 4) 機器の大きさ、仕込量
- 5) 製造条件等
 - (1) 給気風量
 - (2) 給気温度
 - (3) 注液速度及びスプレーエア一量
 - (4) 造粒条件の切り替えタイミング
 - (5) スケールアップ

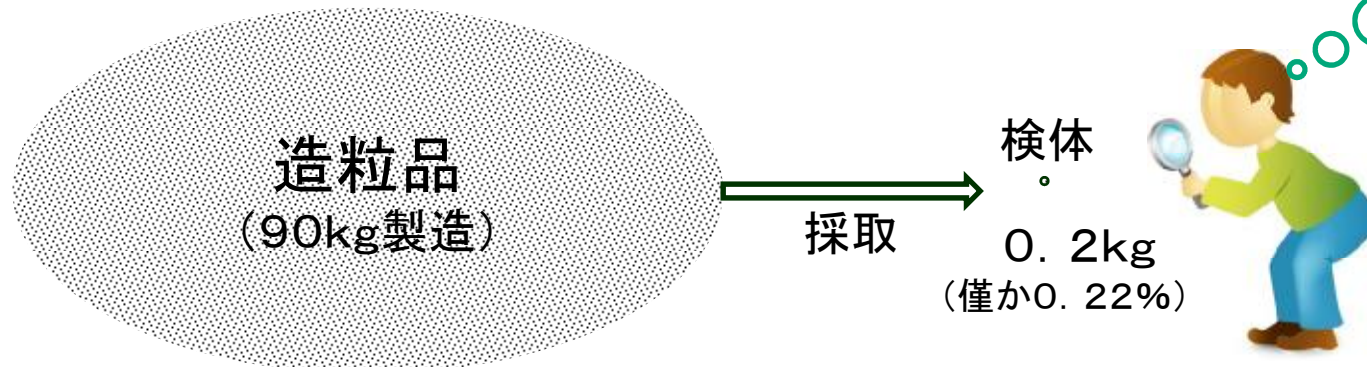
2.2 検体採取

- 1) 検体採取のタイミング
- 2) 検体採取箇所
- 3) 検体採取器
- 4) 検体採取量

2.3 流動層造粒乾燥工程の評価

- 1) 評価項目
- 2) 評価基準
- 3) 参考項目

予め、以下を決定する
何について調べよう
合格点を何点にしよう



3. モデル事例

具体的な処方や製造条件を例示して、バリデーションの実施例を紹介

処方

成分	1錠分の配合量	仕込量
原薬	20 mg	20 kg
賦形剤A	60 mg	60 kg
賦形剤B	5 mg	5 kg
結合剤	5 mg	5 kg
精製水	—	39.8kg

製造条件

結合液調製	結合剤 5kg を精製水 39.8kg に投入し、攪拌機で 30分間 溶解し、結合液を得る。
原料仕込	賦形剤A 30kg 、賦形剤B 5kg 、原薬 20kg 、賦形剤A 30kg の順に投入する。
予熱・予備混合	投入した原料を、給気風量 20m³/min で流動混合しながら、排気温度が 40℃ になるまで予熱する。
造粒 (ステップ1)	給気温度 90℃ 、給気風量 20m³/min 、注液速度 640g/min 、スプレーエア一量 800L/min の条件で造粒時間の約 1/3 (20分間) まで造粒する。
造粒 (ステップ2)	給気温度 90℃ 、給気風量 30m³/min 、注液速度 800g/min 、スプレーエア一量 1000L/min の条件で造粒時間の約 2/3 (40分間) 造粒する。
乾燥	給気温度 90℃ 、給気風量 30m³/min の条件で乾燥し、造粒品を得る。 終点 (排気温度： 38℃)