

称号及び氏名 博士（工学） 浜下 智宏

学位授与の日付 平成 23 年 3 月 31 日

論文名「Granulation of Core Particles Suitable for Film Coating by Agitation Fluidized Bed」
(転動流動層造粒における苦味マスキングコーティング用薬物含有球形核粒子の調製に関する研究)

論文審査委員 主査 綿野 哲
副査 足立 元明
副査 小西 康裕
副査 岩崎 智宏

論文要旨

医薬品固形製剤のうち散剤は、錠剤の服用が困難な患者にとっては服用性に優れるため、一般用医薬品（OTC: Over The Counter）の分野で根強い需要がある。しかし、薬物が苦味を有する場合には、散剤の調製時に薬物の苦味マスキングが必要となる。また、素早い効き目のために薬物の溶出が速やかなことも必要である。そのため、苦味をマスキングしつつ速やかな薬物溶出性を有する製剤の開発が必要となる。一般的に苦味マスキングには、マスキング能の高いコーティング法が望ましく、多くの製品に適用されている。しかし、コーティング操作を製造スケールで実施すると粒子に強い外力が加わるため、粒子が摩損したり破壊されたりする問題がしばしば発生する。そのため、摩損しない十分な強度を有する粒子設計が求められる。既往の研究では、市販の賦形剤球形核粒子へ薬物を積層する手法が検討されているが、OTCに用いる薬物は投与量が多いため、本手法では最終製品の粒子径が大きくなり、服用性の悪化が避けられない。一方、薬物を含有する核粒子の調製方法として、押し出し造粒による核粒子の調製も研究されているが、本手法で調製した粒子は形状が円柱状であるためコーティング中に摩損が生じ、苦味のマスキングが不十分になる場合が多い。本研究では、これらの課題を解決するために、薬物含有率の高いコーティング用球形核粒子を調製する手法として、転動流動層造粒法に着目した。本法は、流動層内の粒子に対し流動化ガスによる流動運動と攪拌翼回転による転動圧密運動を加えることができるため、粒度分布がシャープで球形度が高く、さ

らに比重の高い粒子を調製できる可能性がある。しかしながら、これまで本法を用いて薬物を高濃度に含有したコーティング用球形核粒子を調製した研究報告は少なく、工業化検討についてはほとんど無いのが現状である。これは、転動流動層造粒機内部の粒子運動が複雑であり、粒子運動と運転条件との関係が明らかにされていないことが主な要因である。

本研究では、転動流動層造粒法において、苦味マスキングコーティングに適した核粒子の調製に関する基礎的な研究を実施した。本論文は、これらの研究成果をまとめたものであり、全6章から構成されている。

第1章では、本研究の背景および本研究に関連する既往の研究についてまとめ、本研究の目的と本論文の構成を示した。

第2章では、コーティング用核粒子の処方設計および新規な粒子強度評価方法について検討した。転動流動層造粒機の運転条件(攪拌翼回転速度と流動化空気速度)が造粒物の粒子物性(平均粒子径、みかけ密度、形状係数)へ及ぼす影響を定量的に解析した。次に、核粒子に含有される薬物以外の粉体(賦形剤)の種類が造粒物の粒子物性ならびに薬物溶出特性に及ぼす影響について解析した結果、賦形剤としてマルトースを用いると、速やかな薬物溶出と核粒子として必要な物性を有する粒子が調製できることが明らかとなった。また、コーティングによる粒子摩損を迅速かつ簡便に評価できる試験方法について検討したところ、実際のコーティング操作時における核粒子の摩損を再現できる新規な摩損度試験法を確立することができた。本法を用いればコーティング操作を行わなくてもコーティングによる粒子摩損を評価できることから、調製した核粒子がコーティング操作時において摩損しない十分な強度を有するか否かを予測できることを示唆した。

第3章では、コーティング用核粒子の粒子物性が薬物(イブプロフェン)の溶出速度に及ぼす影響について検討した。その結果、みかけ密度と形状係数が大きくなるにしたがって薬物の溶出速度は遅くなることが判明した。一方、摩損度が大きくなると薬物の溶出速度は速くなった。従って、粒子の内部構造と表面状態が異なると薬物の溶出速度は変化することが示唆された。また、苦味マスキングレベルと薬物の初期溶出速度の関係を定量的に評価できる迅速溶出試験方法について検討した。その結果、コーティング量の異なる粒子からの薬物の溶出特性ならびに初期溶出速度を評価し、速やかな溶出特性と十分な苦味マスキングレベルを両立できるコーティング量を把握することができた。本法を用いれば、苦味マスキングのマスキングレベルを迅速かつ定量的に評価できることから、速やかな溶出特性を維持しつつ、苦味マスキングのために必要な最適量のコーティング量を予測することが判明した。

第4章では、転動流動層造粒のスケールアップ特性について検討した。異なる容器スケールにおける種々の運転条件と得られる粒子物性の関係について解析した。その結果、攪拌翼の形状が粒子物性へ最も大きな影響を及ぼすことが判明した。そこで、攪拌翼形状の影響を考慮した粒子運動エネルギー相似性に着目した新規なス

ケールアップ理論式を提案し、運転条件と粒子物性の関係を解析した。その結果、提案した理論式は既往の理論式と比較して運転条件と粒子物性との相関が高いことが判明した。従って、本理論式を用いれば、スケールアップ時においても粒子物性を精度良く予測できることを明らかにした。

第5章では、粒子離散要素法（Discrete Element Method: DEM）および数値流体力学（Computational Fluid Dynamics: CFD）を組み合わせた粒子運動モデル（DEM-CFDカップリングモデル）を用いて転動流動層造粒機内における粒子運動挙動を解析した。数値計算により流動化ガスによる鉛直方向の運動と攪拌翼回転による水平方向の運動の組み合わせによる3次元らせん運動挙動をシミュレートすることができた。また、この運動挙動は高速度ビデオカメラを用いて可視化した実験結果と同様の傾向を示すことから、今回適用した粒子運動モデルの妥当性を確認した。さらに、本モデルを用いて、転動流動層造粒機の運転条件（攪拌翼形状、粉体仕込み量、容器スケール）が粒子運動挙動および粒子速度に及ぼす影響についても解析した。さらに、粒子速度に着目してスケールアップ理論の検証を行った結果、本研究で提案した新規なスケールアップ理論は、既往の理論と比較して高い精度で粒子速度を予測できることが明らかとなった。従って、本研究で提案した数値計算モデルと新規なスケールアップ理論は、転動流動層造粒法における運転条件の最適化が可能であること、さらに工業化へも応用できる高い有用性を有していることを示唆した。

第6章では、本論文の結論を総括した。

審査結果の要旨

本論文は、転動流動層造粒法において、苦味マスキングコーティングに適した核粒子の調製法に関して研究したものであり、以下の成果を得ている。

- 1) 転動流動層造粒機の運転条件と粉体処方が核粒子の粒子物性へ及ぼす影響を定量的に明らかにした。また、コーティング操作を行わなくてもコーティングによる粒子摩損を評価できる新規な摩損度試験法を確立した。
- 2) コーティング用核粒子の粒子物性と薬物溶出速度との関係を解析した。その結果、粒子の内部構造および表面状態が異なる場合、薬物の溶出速度が変化することが示唆された。また、薬物の苦味マスキングレベルと薬物の初期溶出速度の関係を定量的に評価できる迅速溶出試験方法を確立した。
- 3) 転動流動層造粒法のスケールアップ特性について解析した。その結果、

攪拌翼の形状が粒子物性へ最も大きな影響を及ぼすことが判明した。そこで、攪拌翼形状の影響を考慮した粒子運動エネルギー相似性に着目した新規なスケールアップ理論式を提案し、運転条件と粒子物性の関係を解析したところ、提案した理論式は既往の理論式と比較して運転条件と粒子物性との相関が高いことを示唆した。

- 4) 転動流動層造粒機内の粒子運動挙動を、粒子離散要素法 (Discrete Element Method: DEM) と数値流体力学 (Computational Fluid Dynamics: CFD) を組み合わせた粒子運動モデル (DEM-CFD カップリングモデル) を用いて解析した。その結果、転動流動層造粒機の運転条件、攪拌翼形状、粉体仕込み量ならびに容器スケールが粒子運動挙動および粒子速度へ及ぼす影響を定量的に明らかにすることができ、先に提案したスケールアップ理論式の妥当性を検証できた。

以上の諸成果は、苦味マスキングコーティングに関し重要な知見を与えるとともに、その工業化に有益な情報を提供したものであり、医薬品工業の学術的・産業的な発展に貢献すること大である。また、申請者が自立して研究活動を行うのに必要な能力と学識とを有することを証したものである。