

称号及び氏名 博士（工学） 大西 敬人

学位授与の日付 平成 24 年 9 月 30 日

論文名 湿潤粉体の特性評価を目的とした圧縮試験法の確立

論文審査委員 主査 綿野 哲
副査 足立 元明
副査 岩田 政司
副査 岩崎 智宏

論文要旨

様々な粉粒体を取り扱う単位操作の中で、造粒は最も重要な単位操作の一つである。造粒は、粉体の取り扱いを容易にする、また、製品の品質を向上させる目的で行われるが、医薬品を例にとると、(1) 流動性を向上させることによるハンドリング性の向上および質量ばらつきの低減、(2) 多くの粉体原料を混合して取り扱う上での、粉体同士を付着させ粒とすることによる分離偏析の低減、(3) 薬効成分と添加剤成分との混和、練合によるぬれ性の改善（崩壊性、溶出性および吸収性の向上）、(4) 錠剤とするための成形性の向上、臼・杵への付着性低減、および (5) 徐放性、腸溶性、苦みマスキング等の機能性コーティングを均一に行うための粒子調製などが挙げられる。造粒には非常に多くの手法があるが、なかでも押し出し造粒法は、古くから医薬、食品、農業等の様々な産業において広く用いられてきた。その造粒法は、まず粉体原料を結合液と共に練合し、その練合した湿潤粉体を孔の空いたスクリーンから押し出すという操作により行われ、粒子径のそろった均質な造粒品を高収率で得られるという特徴を有している。しかしながら、その工程の制御については、未だ熟練した作業者の経験と勘に頼るところが大きい。製造作業においては、造粒を含め、その工程が安定的に行われる様、監視、管理、制御することは非常に重要である。特に医薬品製造においては、製品が人の健康、生命に関わることから、GMP (Good Manufacturing Practice) と呼ばれる基準に基づき、製造作業が所定通り間違いなく行われたことを証明できる様なハードおよびソフトが要求されている。さらに

近年では、PAT (Process Analytical Technology) と呼ばれる工程中の品質管理が米国 FDA、欧州 EMA より推奨され、その技術が脚光を浴びている。その技術の代表的なものとして、流動層造粒における近赤外分析装置(NIR)による製造工程中の水分、含量等のオンラインモニタリングが挙げられる。このように攪拌造粒、流動層造粒に関するモニタリング手法は多くの研究が報告されている。しかし、押し出し造粒に関してはあまり報告がなく、再現性の高い均質な造粒品を得るための練合品の状態管理は、練合物を手で握りつぶした時の感触による判断など定量的な評価とはほど遠いものである。これらの状況から、押し出し造粒における練合操作時の湿潤粉体の状態をモニタリングする手法の開発が必要である。また、医薬品等の開発を考慮した場合、その処方検討における様々な添加剤の種類および添加割合の製品物性への影響、製造適性の可否についても評価する必要があるが、これも試行錯誤によるところが大きい。本論文では、練合における湿潤粉体の特性評価を目的に、練合時の攪拌軸トルクのオンラインモニタリングによる適性液量の検出、また、練合した湿潤粉体を円筒内で圧縮したときの圧力伝達挙動から、湿潤粉体の状態把握、さらに押し出し造粒に関する適性評価手法としての圧縮試験法の確立を試みた。

本論文の構成は次の通りである。

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をまとめ、本論文の目的と構成について述べた。

第 2 章においては、押し出し造粒の標準化を目的とし、造粒の前工程である練合操作のモニタリングとスケールアップについて検討を行った。新規に開発した高速攪拌混合機型の練合機（高速攪拌練合機）を用い、練合状態を把握する手法として練合操作時の攪拌軸トルクを指標とした検討を行った。すなわち粉体に添加する結合液量により変化する粉体の付着性、粘性を練合中の攪拌軸トルクにより検出し、その練合湿潤粉体を押し出して得られた顆粒の物性との相関関係を調べた。さらに、高速攪拌練合機を実験機から生産機へとスケールアップした場合においても同様の相関関係が得られることを確認した。その結果、高速攪拌練合機の軸トルクは練合物の状態変化をよく捉え、再現性の良い練合物さらには造粒品を得るための指標として有用であることを示した。

第 3 章では、より普遍的な湿潤粉体の評価方法の確立を求め、その特性を把握する手法として圧縮試験に着目した。練合した湿潤粉体を円筒内で圧縮し、その圧力伝達、損失から壁面摩擦（支持応力）を指標として取り上げた。様々な処方の湿潤粉体について、圧縮試験および構造の異なる 2 種類の押し出し造粒機における造粒を実施し、支持応力挙動と押し出し造粒時の負荷電流値の挙動との相関関係を確認した。さらに、透明の円筒容器を用いて圧縮試験を行うことで圧縮中の湿潤粉体の状態変化を可視化し、圧力に応じた湿潤粉体の外観上の状態変化と支持応力の挙動との関係を明らかにした。

第 4 章においては、第 3 章の検討を発展させ、様々な量の湿潤粉体を圧縮することでサンプル高さ方向の圧力分布を測定し、圧力ごとの圧縮伝達率と湿潤粉体サン

プルの無次元高さの関係を理想的な仮定に基づく圧力伝達の基礎理論式に当てはめ解析した。その結果、湿潤粉体の圧力伝達は、基礎理論式と高い相関関係が得られ、粉体の状態が理論式を導く上での理想的な仮定に近い状態であることが示唆された。さらに円筒の内壁への圧力伝達を円筒に貼り付けたひずみゲージにより検出し、上記の基礎理論式との関係から粉体と円筒内壁の間の摩擦係数およびランキン係数（軸方向の応力と半径方向の応力の比）を求めた。これにより、様々な湿潤粉体における圧力に応じた状態変化を推定した。さらに圧縮試験により得られた摩擦係数と押し出し造粒時の負荷電流との相関関係も確認した。

第5章においては、第4章で提案した圧縮試験における摩擦係数の測定に対し、より簡便な圧縮試験を用いた新規な特性値として、圧縮エネルギーを提案した。圧縮エネルギーは、圧縮試験時の加重損失、圧縮速度および圧縮時間から算出した圧縮中に摩擦等で消費されるエネルギーである。様々な種類の粉体を組み合わせた湿潤混合粉体を調製し、それらを押し出し造粒した際の負荷電流値および造粒品収量より造粒時負荷エネルギーを算出するとともに、圧縮エネルギーを測定し、これらに十分な相関関係を見出した。さらに得られた押し出し造粒品の粒度分布、圧壊強度および薬物溶出性との相関性が見出された。以上の結果、湿潤粉体の圧縮エネルギーは、実際に押し出し造粒操作を行うことなく、造粒品の物性、造粒時の負荷を予測できることが示唆され、造粒操作を伴う製品開発およびその工程管理に非常に有用であると考えられる。

第6章では、本論文の結果を総括した。

審査結果の要旨

本論文は、練合操作における湿潤粉体のモニタリングと定量的な特性評価法の確立に関する研究をまとめたものであり、以下の成果を得ている。

- 1) 押し出し造粒の前工程である練合操作のモニタリングとスケールアップについて検討を行った。新規に開発した高速攪拌練合機を用い、練合操作時の攪拌軸トルクを解析したところ、攪拌軸トルクは練合物の状態変化をよく捉え、再現性の良い練合物さらには造粒品を得るためのモニタリング指標として有用であることを示した。
- 2) 湿潤粉体の特性評価方法を確立するため、練合した湿潤粉体の圧縮試験法を提案した。その結果、圧縮時の応力伝達挙動と押し出し造粒時の負荷電流値の間に相関関係を確認した。さらに、圧縮中の湿潤粉体の状態変化を可視化することで、圧力伝達の挙動を明らかにした。

- 3) 湿潤粉体の圧縮試験において、圧力伝達の挙動を解析するための基礎式を提案した。その結果、湿潤粉体の圧力伝達が理論式と高い相関関係を示すことを示唆した。さらに、粉体と円筒内壁の間の摩擦係数およびランキン係数（軸方向の応力と半径方向の応力の比）を求めたところ、摩擦係数と押し出し造粒時の負荷電流との間に相関関係が成り立つことが確認できた。
- 4) 圧縮試験時の加重損失、圧縮速度および圧縮時間から算出できる圧縮エネルギーを提案し、より簡便な特性値としての可能性を評価した。その結果、押し出し造粒時の負荷電流値および造粒品収量より算出された造粒時負荷エネルギーと圧縮エネルギーの間には十分な相関関係があることを見出した。さらに得られた押し出し造粒品の粒度分布、圧壊強度および薬物溶出性との相関性が見出された。以上の結果、湿潤粉体の圧縮エネルギーは、実際に押し出し造粒操作を行うことなく、造粒品の物性、造粒時の負荷を予測できることが示唆され、造粒操作を伴う製品開発およびその工程管理に非常に有用であることを明らかにした。

以上の諸成果は、湿潤粉体の特性評価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。