

スケールアップで発生する品質トラブルを予測するための汎用性の高い
新規形状杵の開発と検証

伊藤 学

目次

序論.....	4
第1章 総圧縮時間を商業用打錠機と合わせた SAS 杵®の開発と検証.....	8
第1節 総圧縮時間の算出方法.....	9
第2節 SAS 杵®のデザイン.....	12
第3節 SAS 杵®の評価-1.....	14
第4節 SAS 杵®の評価-2.....	17
第5節 SAS 杵®の評価-3.....	19
第6節 小括.....	21
第2章 錠剤物性に及ぼす動圧縮時間と圧縮停滞時間の変動の影響ならびに2段タイプ SAS 杵® の開発.....	22
第1節 錠剤厚さに及ぼす圧縮停滞時間を変動させる杵ヘッド平坦部の長さの影響.....	23
第2節 動圧縮時間を変動させる杵ヘッド部の曲径と錠剤厚みの関係.....	27
第3節 動圧縮時間及び圧縮停滞時間を変動できる杵の開発と錠剤物性への影響.....	30
第4節 小括.....	36
第3章 2段タイプ SAS 杵®を利用したスティッキングの再現と評価方法の開発.....	37
第1節 スティック再現性の確認.....	39
第2節 杵表面と錠剤表面の関係.....	41
第3節 打錠時のスティッキング深さと面積の評価.....	43
第4節 錠剤のスティッキング深さと面積の Process Analytical Technology (PAT) 測定.....	45
第5節 小括.....	48
総括.....	49
謝辞.....	52
実験の部.....	53
第1章に関する実験.....	54
第2章に関する実験.....	56
第3章に関する実験.....	58
論文目録.....	62
参考文献.....	63

-本文中及び図中に用いた略号-

Fad	Adhesion force
Fco	Cohesion force
FEM	Finite element method
GLCM	Gray levels co-occurrence matrices
GMP	Good manufacturing practice
PAT	Process analytical technology
PCA	Principal component analysis
PTP	Press through pack
SAS	Size adjusted for scale-up
St.dev	Standard deviation
USP	United States Pharmacopeia

序論

経口投与される固形製剤には、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤等、その目的や用途によって様々な剤形がある。これら剤形の中で、錠剤は服用性や携帯性の観点から最も一般的な剤形である。この錠剤は、一般的に混合・造粒、乾燥、整粒、滑沢混合等の各工程を経て粉体を成形する（以下、打錠と記載）ことで製造される。一例として湿式造粒法 [1] で製造される錠剤の各工程を Figure 1 に示す。

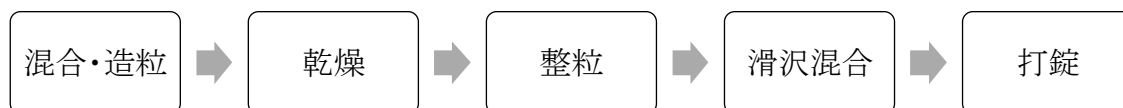


Figure 1 錠剤の各製造工程（一例）

混合工程では有効成分及び添加剤の各成分を均質に混合する。次に、造粒工程で結合剤溶解液を添加して各成分を結合させ、均質性を保ちながら粒子を微粒子から大粒子へ成長させることで、後の工程における均質性と流動性を確保するとともに、有効成分が定められた溶出性を有するように粒子の造粒を行う [2,3]。乾燥工程では、造粒で用いた溶媒を除去し、整粒工程では、粗大粒子を解砕し、定められた目開きを持つスクリーン等を用いて篩にかけることで、適度な粒子径に整える。その後の滑沢混合工程 [4] では、微量の滑沢剤を添加して混合することで粉体に適度な流動性を付与し、次の打錠工程における装置への付着を防止する。このような各製造工程を経て調製された粉体は、打錠工程 [5] において圧力をかけて成型する。打錠工程の詳細を Figure 2 に示す。打錠とは原料が臼へ充填され、上下杵によって圧縮成型され、成型された錠剤が臼から放出される一連の単一操作が繰り返されることを基本原理としている。

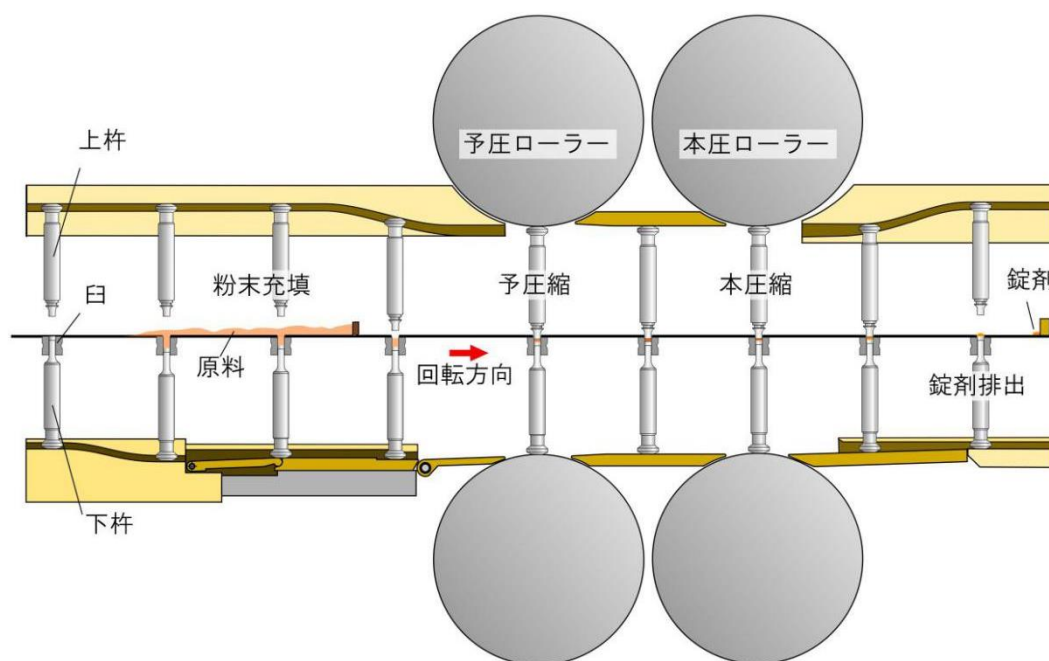


Figure 2 一般的なロータリー式打錠工程の展開図

これら錠剤を含めた製剤開発では、研究初期や商業生産などの開発段階で製造スケールが大きく異なる。Table 1 に製造スケールの一例を示す。研究初期には乳鉢を用いて、粉体量が1～10 g 程度のスケールで実験を行い、乳鉢サイズを変更することで徐々にスケールを大きくしていく。そして最終的な商業生産では100～200 L スケールの造粒機を用い20～40 kg の粉体を製する。また大きいものでは600～1200 L スケールの造粒機を用い100 kg 程度の粉体を製する場合もある。

Table 1 造粒工程の製造スケール（一例）

装置及び設備	製造量
乳鉢	1～10 g 程度
1～20 L スケールの造粒機	0.1～2 kg 程度
100～200 L スケールの造粒機	10～40 kg 程度
600～1200 L スケールの造粒機	100 kg 程度

これら製造スケールの変動は、製品の品質特性を変化させる場合があることが知られている [4,6,7]。特に、製剤研究の後期段階では、すでに臨床試験や安定性試験が進んでおり、製造スケールの変動により製品の品質が変化した場合、処方変更するには生物学的同等性や追加の安定性試験が求められるため選択できない場合が多い。ここで言う製品品質とは、最終的に製される錠剤の理化学・物理化学的特性に関する項目であり、具体的には錠剤の質量、硬度 [8]、摩損度 [8]、崩壊性 [9]、含量、類縁物質量、溶出性 [10] 等の様々な項目が挙げられる。最終的には医薬品の有効性及び安全性確保の観点から必要な項目が規格化され、この規格項目（規格値）を保証する必要がある。

そのため、製造スケールが製剤品質に影響する工程では、多くの研究者がスケールアップに関する様々な検討を重ねてきた。具体的には、造粒工程の研究 [6,7,11,12]、滑沢混合の研究 [4,13-15] などが挙げられる。その一方で打錠工程は、造粒工程や滑沢混合工程と比較し、スケールアップの検討は十分とは言えない状況である。

しかし打錠工程においても粉体を製する造粒工程や混合工程と同様に、研究初期から商業生産の各段階で製造スケールが異なる。このため、これら各製造スケールでは様々な打錠機が用いられている。代表的な打錠機としては、単発打錠機、ロータリー式打錠機が挙げられ、特にロータリー式打錠機においては各開発段階でスケールが大きく異なる。

一例として Table 2 に各スケールと設備を示す。開発初期段階では使用できる粉体が 10 g 程度であるため、単発打錠機を用いることが一般的である [14]。粉体製造量が 300 g 程度へスケールアップすると、実験用のロータリー式打錠機を用いることが多くなる。しかしロータリー式打錠機を用いる場合も使用する粉体量によっては大きさや杵の本数が異なる場合がある。そして最終的には商業生産用打錠機で製造となる。

Table 2 打錠工程で使用される製造機械の種類と製造スケール (一例)

装置及び設備	製造量
単発打錠機	1 g~10 g 程度
実験用ロータリー式打錠機を用いて 3~5 本の杵を使用	0.1~2 kg 程度
実験用ロータリー式打錠機のすべての杵を使用	10~40 kg 程度
生産用打錠機	40 kg 以上

このように各検討段階で打錠機の大きさ及び種類が変更されるため、錠剤硬度や厚さが異なったり、打錠中にターンテーブルの温度変化が発生 [16] することを経験している。特に商業生産においては研究開発段階での錠剤と比べて硬度が低くなったり、錠剤厚さが厚くなることもある [17]。

加えて、研究開発初期段階では何の打錠トラブルもなかったが、商業生産段階になってキャッピング [18] やスティッキング [19] など、予測もしない打錠障害が発生することがある。

キャッピングは錠剤の上面が帽子 (キャップ) 状に剥がれる現象である。その原因としては錠剤成分の塑性変形や弾性回復に依存する [20] と言われており、臼壁面圧力の測定 [21] などいくつかの評価方法 [22-24] が活用されている。しかし臼壁面圧力の測定は、打錠中のキャッピングやラミネーションの検出には不十分であるという報告もある [25]。

スティッキングは杵に錠剤表面の一部の粉体が付着する現象である [19]。その原因として粉体自身の付着性 [26,27]、錠剤化する場合の圧力伝達不足及び打錠時の圧縮時間の不足等が挙げられる。特にスティッキングについては、評価方法が明確になっているとは言えない状況である。打錠障害が発生すると安定生産ができないため、開発のタイムラインを遅らせざるを得ない状況も発生する。また、商業生産時に発生すると最悪の場合は患者様に医薬品が供給できないといった重大な問題となる。その一方で、キャッピングやスティッキング等の打錠障害を防止するには、打錠機の変更や打錠条件を最適化するよりも、処方を変更する方が望ましいとも考えられている [28-39]。

しかし前述の通り、製剤研究の後期段階ではすでに臨床試験や安定性試験が進んでおり、処方変更するには生物学的同等性や追加の安定性試験が求められるため選択できない場合が多い。よって商業生産段階で打錠障害が発生した場合には、杵にメッキやコーティングを施して打錠トラブルを改善 [40-45] したり、発生した薬物溶出遅延 [46] やキャッピング [20] を解決するため打錠圧や打錠スピードを変更して硬度を上げたり、錠剤厚さを薄くするなど、対症療法で問題解決していることが多い [47]。しかし、そのような対応を行うと薬物溶出速度が遅くなったり、杵破損が発生し易くなるといった問題も発生する。この中でスティッキングに関しては、外部滑沢装置が開発され、杵に直接滑沢剤を噴霧することでスティッキングを解決する方法なども用いられている [48-50]。

このような事象を事前に察知し予防するため、コンパクションシミュレーター (Compaction Simulator) [33, 51-54] やファジーモデル [55] を用いて評価する方法が利用されている。特にコンパクションシミュレーターはキャッピングを予測するだけでなく、硬度や錠剤厚さを評価することや崩壊時間の評価など様々な検討に利用されている [56,57]。しかしコンパクションシミュレーターは高価であり、かつ短時間の評価であるため実際の商業生産を再現した検討とは言えない。このため一部の製薬メーカーで利用されているが、まだまだ一般的になっていないのが現状である。

そこで我々は汎用性が高く、比較的安価に打錠障害を予測できるツールの開発を開始した。打錠機は種類及びサイズ違いによって特性が異なると考えられる [58]。その中で打錠機の種類及びサイズの変更に伴うスケールアップ課題の主要な原因は総圧縮時間の違いに起因していることが推察される。基本的な打錠機の応力曲線は3つの時間 (動圧縮時間、圧縮停滞時間、脱圧縮時間) からなり、その中で実際に粉体を圧縮している総圧縮時間は動圧縮時間と圧縮停滞時間の和 [59] で表すことができる。この総圧縮時間は杵速度の計算から算出される [60-63]。特に実験室レベルでの打錠機のターンテーブル径は商業生産用打錠機の径に比べて小さいため、総圧縮時間は長くなり、錠剤物性に影響を与えることが報告されている [64,65]。

実際に商業生産時に打錠障害が発生した場合には、杵ヘッド部の平坦部分を広くすることで圧縮停滞時間を長くして対応することが報告されている [66]。また前川らは、動圧縮時間及び圧縮停滞時間を変動させることで、キャッピングの発生を減少させることが出来ると報告している [67]。加えて Anbalagan らは、杵と動圧縮時間、圧縮停滞時間の関係について報告している [68]。これら報告より、実験機と生産機における総圧縮時間の違いを最小限にすることで商業生産時に見られる打錠トラブルを解決できる可能性がある。

前述のとおり、これまでは商業生産で打錠障害が発生した際には、処方を変更することなく製造条件の最適化による課題解決を行ってきた。しかし、初期の製剤研究段階で商業生産時の課題を抽出できれば随時処方を変更でき、商業生産時には問題が発生しないようにすることが可能と考える。そこで、実験機を用いて打錠する際、商業生産時を考慮した総圧縮時間が得られるように新規形状の杵ヘッド部をデザインした。この杵を **Size adjusted for scale-up 杵** (以下 **SAS 杵**[®]) と命名した。**SAS 杵**[®]を用いて実験機で打錠すると、商業用打錠機で打錠した場合と近似した圧縮時間で打錠でき、生産スケールで発生する課題を事前に抽出することが可能となった。

本研究では、第1章で「総圧縮時間を商業用打錠機と合わせた **SAS 杵**[®]の開発と検証」、第2章では「錠剤物性に及ぼす動圧縮時間と圧縮停滞時間の変動の影響ならびに2段タイプ **SAS 杵**[®]の開発」、第3章では「2段タイプ **SAS 杵**[®]を利用したスティッキングの再現と評価方法の開発」を報告する。これらの検討結果に基づき、固形製剤の打錠工程におけるスケールアップの予測とその応用について考察した。

第1章 総圧縮時間を商業用打錠機と合わせた SAS 杵®の開発と検証

医薬品の製造工程は、各研究段階や商業生産などで製造スケールが大きく異なる。打錠工程も同様であり、研究開発初期段階では単発打錠機を用い、開発が進むにつれてスケールが大きくなると、ロータリー式打錠機を用いるようになり、開発後期から商業生産ではさらに大きなロータリー式打錠機を用いる。単発打錠機は、動圧縮時間や圧縮停滞時間を任意に変動させることが出来るが、単位時間当たりの出来高が非常に少ない。このため、ある程度の生産量が必要となった場合は、ロータリー式打錠機を用いることが一般的である。一方でこれら製造スケールの変動は、製品の品質特性を変化させる場合があることが知られている [6,7]。

特に、医薬品開発初期段階では打錠工程で何も問題が発生しなかったにも関わらず、開発が進むにつれ、錠剤の硬度や錠剤厚さが研究開発段階での錠剤と比べて硬度が低くなったり、錠剤厚さが厚くなることを経験し、後工程でトラブルの要因となる場合がある。

この一例を示す。商業生産では PTP 包装と容器包装が一般に採用されているが、PTP 包装の充填装置の錠剤充填シュートには「だるまシュート」と「R シュート」の2種類があり、錠剤厚さが一定でない錠剤には「だるまシュート」が、厚さが一定である錠剤には「R シュート」が適用される。充填性の観点では「R シュート」の方が充填機で発生するトラブルは少ないため、「R シュート」を第一選択とする場合があるが、「R シュート」の場合は錠剤厚さの許容範囲が中心錠剤厚さ ± 0.1 mm であることから錠剤厚さを厳密に制御する必要がある。しかしながら、商業生産されると製剤設計で予想していた錠剤厚さと異なる場合があり、包装工程にも影響が出ることを経験する。このように製剤設計の段階で商業生産における錠剤厚さを事前に評価することは意義がある。

打錠工程でのスケールアップで大きく異なる部分は、打錠機の種類及びサイズである。Ajit らはこれらの違いが品質変動を引き起こしていると報告している [58]。これら打錠機の種類及びサイズの変更に伴うスケールアップ課題の主要な原因は、この総圧縮時間の違いに起因していると推察される。製剤開発で一般的に使用される打錠機はロータリー式打錠機である。この打錠機の応力曲線は3つの時間（動圧縮時間、圧縮停滞時間、脱圧縮時間）からなり、総圧縮時間は動圧縮時間と圧縮停滞時間の和で表すことができる [59]。特に実験室レベルでの打錠機のターンテーブル径は商業生産用打錠機の径に比べて小さく、総圧縮時間は長くなるのが一般的に知られている。

そこで、実験機を用いて打錠する際、商業生産時を考慮した総圧縮時間が得られるように新規形状の杵ヘッド部をデザインした。この杵を SAS 杵®と命名した。SAS 杵®を用いて実験機で打錠すると、商業用打錠機で打錠した場合と近似した圧縮時間で打錠でき、生産スケールで発生する課題を事前に抽出できることが推察される。

本章では、開発した SAS 杵®について打錠工程のスケールアップ予測の有効性を検討するため、SAS 杵®の設計について詳細に報告し、実際のスケールアップの再現性及び有用性を評価した。

第1節 総圧縮時間の算出方法

実験用打錠機の動圧縮時間と圧縮停滞時間と商業生産用打錠機の動圧縮時間と圧縮停滞時間の典型的なプロファイルの違いを Figure 3 に示す。動圧縮時間とは杵ヘッドリムが圧縮ローラーに接触してから最大圧縮圧に到達するまでの時間であり、ターンテーブルの周速度が速くなると短くなる。圧縮停滞時間とは杵ヘッド部の平坦部が圧縮ローラーと接触している時間であり、打錠用顆粒に最大圧力がかかっている時間である。したがって、圧縮停滞時間はターンテーブルの周速度が速くなると短くなり、かつ杵ヘッドの平坦部が小さくなると短くなる。一方で、商業用打錠機のターンテーブル径は実験機と比較して大きいいため、回転数が同じであれば動圧縮時間と圧縮停滞時間はいずれも短くなる。これら説明を模式的に示した図を Figure 4 に示す。

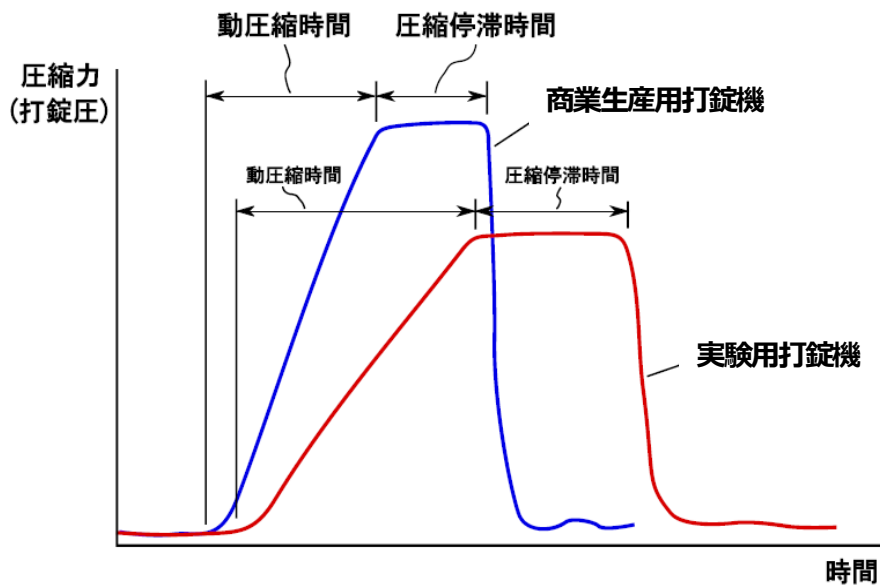


Figure 3 標準杵を用いた実験用打錠機と商業生産用打錠機の打錠圧縮プロファイル
(*J. Pharm. Sci.* **2014**,103, 1921-1927., Figure 3 より一部改変)

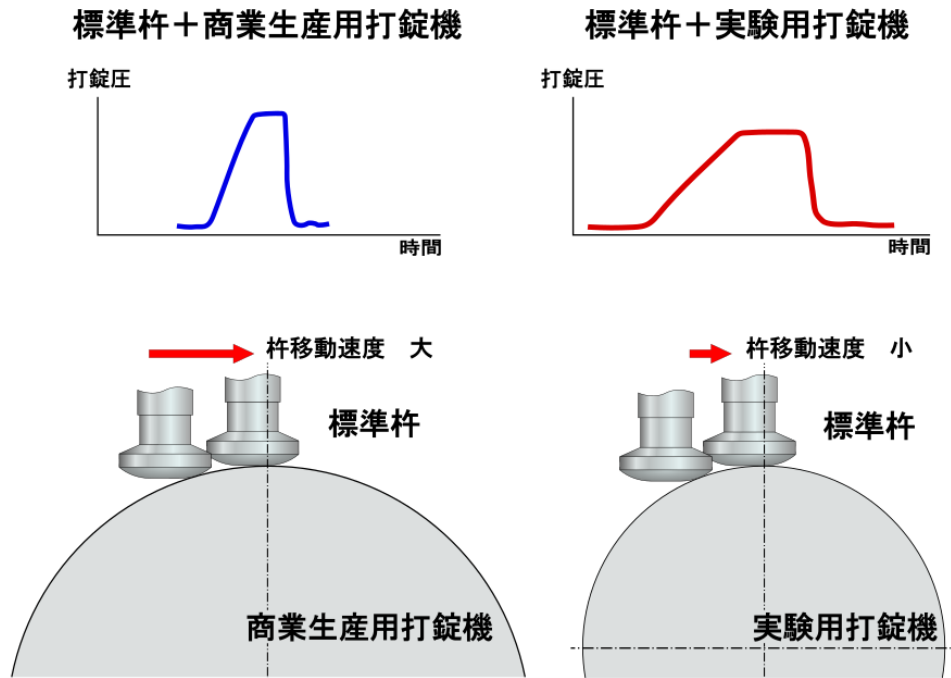


Figure 4 各打錠機の動圧縮時間と圧縮停滞時間の模式図

Figure 5 には打錠機の杵、圧縮ローラーとターンテーブルの関係について側面と上面から観察した模式図を示す。Figure 5 (b) の色が付いた部分が杵ヘッド部全体で、青い色がついている部分が杵ヘッドの平坦部を示している。Figure 5 (a) に示すように、動圧縮時間は杵ヘッドリム部が圧縮ローラーに接触してから圧縮ローラーの頂点に到達するまでの時間であり、接触した杵の平坦部からローラー頂点までの距離は d_2 で示される。杵が d_2 の距離を動く時間で杵は圧縮ローラーを滑ってローラー頂点部まで移動し、その後は杵ヘッドの平坦部分に差し掛かる。

ターンテーブルの1分間当たりの回転数を N 、ターンテーブルの中心から杵の中心までの距離を r_3 とすると、60秒間に回転する角速度は $2\pi N$ で表され、 d_2 だけ動く角速度は $\sin^{-1}(d_2/r_3)$ となる。動圧縮時間は杵が d_2 の距離を動くのにかかる時間であるので、動圧縮時間は以下の式で定義される。

$$\text{動圧縮時間} = (30/\pi N) \sin^{-1}(d_2/r_3) \quad \dots \text{式 1}$$

次に、圧縮停滞時間は錠剤にかかる最大圧縮の時間であり、杵ヘッドの平坦部 d_1 が圧縮ローラーを通過する時間で示される。打錠杵は60秒間に $2\pi r_3 N$ だけ移動するので、圧縮停滞時間は次の式で定義される。

$$\text{圧縮停滞時間} = 30 \cdot d_1 / \pi r_3 N \quad \dots \text{式 2}$$

式 1 及び式 2 より、総圧縮時間は式 3 から算出される [60-63]。

$$\text{総圧縮時間} = (30/\pi N) \sin^{-1} (d2/r3) + (30 \cdot d1/\pi r3 N) \quad \dots \text{式 3}$$

一方で、Figure 5 (a) から以下の関係が読み取れる。

$$r1^2 : (r1 + r2)^2 = d2^2 : (r1 + r2)^2 - (r1 + r2 - \Delta T)^2 \quad \dots \text{式 4}$$

Figure 5 (a) から、 $r1$, $r2$ はそれぞれ圧縮ローラーの半径、杵ヘッドリムの曲率となる。 ΔT は縦方向に圧縮される距離を示す。これらから $d2$ の値は式 4 を変形して算出した。また $d2$ を算出する上で、 ΔT は $r1$ 及び $r2$ と比較し非常に小さい数値であるため、式 4 での ΔT^2 の値は 0 として定義した。したがって、式 4 は式 5 のように書き換えることができる。

$$d2 \doteq r1 / (r1 + r2) \cdot (2 (r1 + r2) \cdot \Delta T)^{1/2} \quad \dots \text{式 5}$$

上記式より、総圧縮時間は以下の式 6 として書き換えることができる。

総圧縮時間

$$= (30/\pi N) \sin^{-1} (r1 / (r1 + r2) \cdot (2 (r1 + r2) \cdot \Delta T)^{1/2} / r3) + (30 \cdot d1/\pi r3 N) \quad \dots \text{式 6}$$

以上のように総圧縮時間の算出方法を定義し、式 6 を用いて SAS 杵[®]の詳細設計を行った。

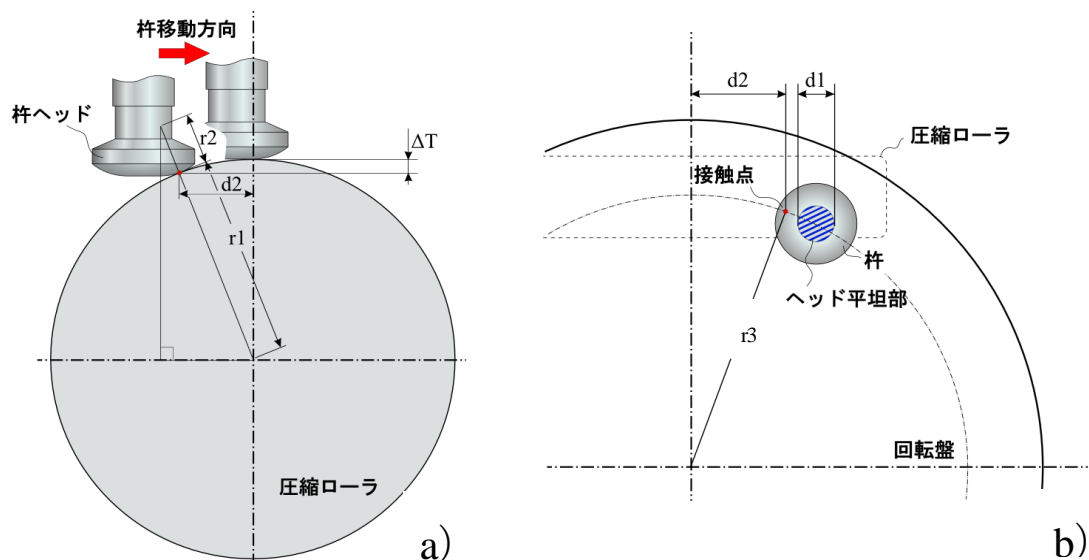


Figure 5 ロータリー式打錠機における圧縮ローラー、ターンテーブルと杵の関係性

a) 側面からの模式図

b) 上面からの模式図 (青い部分は杵ヘッドの平坦部を示す)

(*J. Pharm. Sci.* **2014**,103, 235-240., Figure 2 より一部改変)

第2節 SAS 杵[®]のデザイン

実際のスケールアップでは、商業生産用打錠機での総圧縮時間を実験用打錠機の総圧縮時間に近似するように設定する手法が用いられることがある。一般的に用いられる方法は、実験用打錠機のターンテーブル回転数を増加させることが知られている。

このことから、ターンテーブル回転数の変動を利用した手法の一例として、商業生産用打錠機のターンテーブル回転数を 50 回転/分に設定した場合を考える。商業生産用打錠機 (畑製 38 本杵立て) を 50 回転/分で打錠する場合、畑製 15 本杵立て実験用打錠機を 80 回転/分で打錠すれば総圧縮時間は同程度になる。また畑製 45 本杵立てを 50 回転/分で打錠する場合、畑製 15 本杵立て実験用打錠機を 90 回転/分で打錠すれば総圧縮時間は同程度になる。しかし現実的には実験用打錠機の回転能力はそれほど高くなく、設備の安全を考慮すると実験用打錠機の回転数は 50~60 回転/分までが限界であり、実際には商業生産用打錠機の総圧縮時間を近似させるために実験用打錠機の回転数を上げることはできない。したがって、商業生産での生産効率等を考慮し、かつターンテーブル回転数を変動することなく実験用打錠機でスケールアップ予測をする手法を確立することは、製剤開発で非常に有用であると考えられる。

一方、第1節の式6から実験用打錠機のターンテーブル回転数 N を増大させると、商業生産用打錠機の総圧縮時間に近似できることが分かっている。そこで実験用打錠機で打錠する時の総圧縮時間が、標準杵を用いて商業生産用打錠機で打錠する際の総圧縮時間に近似するように、即ち、第1節式6の分子が小さくなるよう、杵ヘッドの平坦部分 $d1$ を減少させ、総圧縮時間を減少させた。

Figure 6 (a) には標準杵を、Figure 6 (b) には実験用打錠機に使用する SAS 杵[®]の設計図の一例を示す。また標準杵と実際に作製した SAS 杵[®]の写真を Figure 7 に示す。Figure 7 より、本デザインは杵ヘッドが回転すると圧縮時間が異なってしまう設計であるため、 $d1$ の長さがいつも同じとなるように杵にキーを付け、杵が回転しないデザインとした。Figure 8 にはキー付きの杵デザインの打錠機上の軌道模式図を示す。

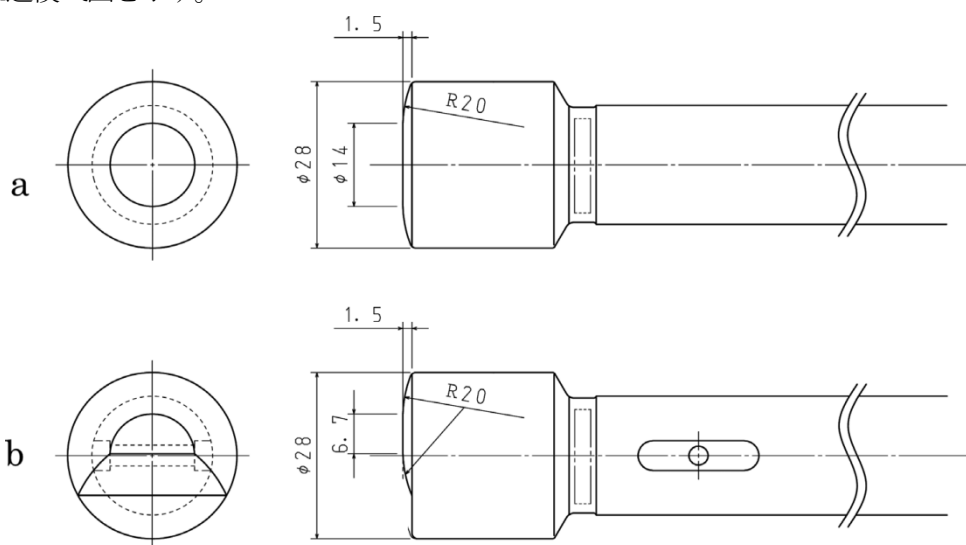


Figure 6 標準杵 (a) と SAS 杵[®] (b) の設計図 (図の $d1$ は 6.7 mm で設計したデザイン)

(*J. Pharm. Sci.* **2014**,103, 235-240., Figure 3 より一部改変)



Figure 7 標準杵 (c-1, c-2) と SAS 杵[®] (s-1, s-2) の写真
 (J. Pharm. Sci. 2014,103, 235-240., Figure 4)

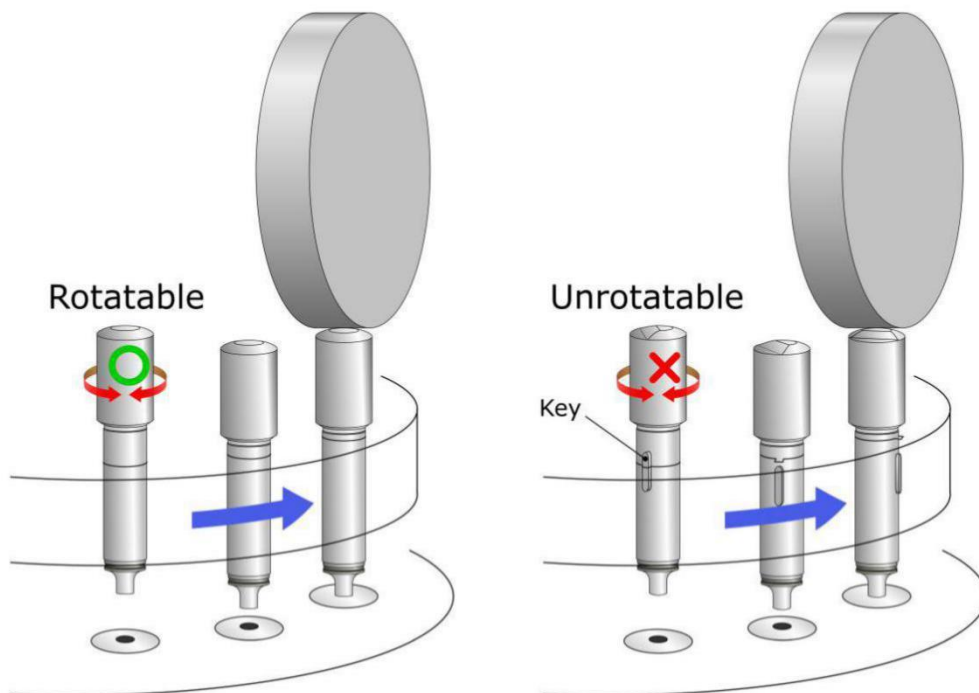


Figure 8 標準杵とキー付き SAS 杵[®]の打錠機上の軌道模式図

第3節 SAS 杵®の評価-1

第1節で定義した式6を基に、商業用打錠機と実験用打錠機に合ったSAS 杵®をデザインし、スケールアップのシミュレーション評価を行った。本評価では実際に商業生産スケールで製造している3種の製品を用い、物理的特性の変化を中心に再現性の評価を行った。

ワルファリンカリウム混合粉体は、エーザイ（株）の商業生産品から入手したものである。SAS 杵®は、総圧縮時間を商業生産打錠機と同様にするため、杵ヘッド部の平らな長さを6.7 mmへ改良した杵を作成した。その算出結果をTable 3に示す。

ワルファリンカリウム混合粉体を用いて標準杵をセットした商業用生産機(CP-AP38と省略する)、標準杵をセットした実験用打錠機(CP-AP15と省略する)、また総圧縮時間を近似させたSAS 杵®をセットした実験用打錠機(SP-AP15と省略する)について、ワルファリンカリウムを各種打錠圧力における打錠した錠剤の厚さ測定結果をFigure 9に示す。

Table 3 ワルファリンカリウム混合粉体に対する各打錠機と打錠杵のパラメータと総圧縮時間
(*J. Pharm. Sci.* 2014,103, 235-240., Table 1 より一部改変)

	Conventional punch using commercial machine ^{a)}	Conventional punch using labo. machine ^{b)}	SAS 6.7 mm ^{c)} punch using labo. machine ^{b)}
r3 (mm)	200	110	110
N (rpm)	40	50	50
r1 (mm)	105	70	70
r2 (mm)	20	20	20
ΔT (mm)	4	4	4
d2 (mm)	26.56	20.87	20.87
d1 (mm)	14	14	6.7
Consolidation time (sec)	0.0318	0.0365	0.0365
Dwell time (sec)	0.0167	0.0243	0.0116
Total compression time (sec)	0.0485	0.0608	0.0481

a) 畑鐵工所製の38本立て打錠機

b) 畑鐵工所製の15本立て打錠機

c) 杵ヘッド部が6.7 mmに設計されたSAS 杵®を使用

結果より、CP-AP38 で打錠した錠剤は、CP-AP15 で打錠した錠剤よりも厚かった。また打錠圧力が増加するにつれ、錠剤の厚さはいずれも減少した。特に CP-AP38 で打錠した錠剤の厚さは 1500 kgf を超える打錠圧力にしても 2.7 mm 以下にはならなかった。一方で、CP-AP15 で打錠した時の錠剤の厚さは、1200 kgf で約 2.6 mm であった。しかし、SP-AP15 で打錠した錠剤の厚さは約 2.7 mm となり、CP-AP38 と CP-AP15 の中間に位置する結果となった。

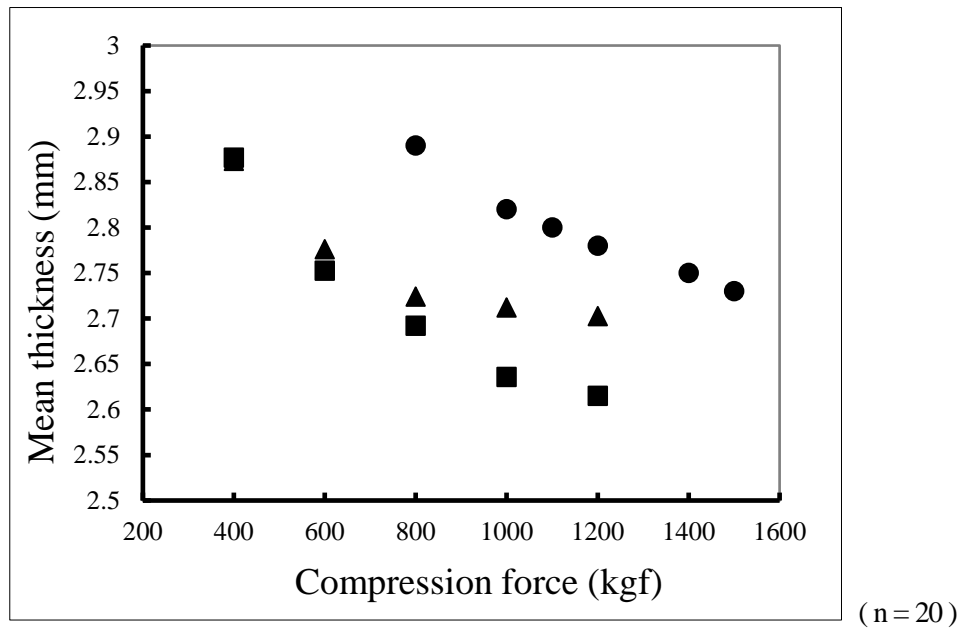


Figure 9 ワルファリンカリウム混合粉体を各打錠機と各杵を用い打錠した打錠圧力と錠剤厚さの関係

●; CP-AP38, ▲; SP-AP15, ■; CP-AP15

(*J. Pharm. Sci.* 2014,103, 235-240., Figure 5 より一部改変)

次に、各種杵、打錠機の機種を変えてワルファリンカリウム混合粉体を打錠した際の錠剤硬度と厚さの関係を Figure 10 に示す。何れの条件も錠剤厚さが薄くなるにつれ硬度は上昇する結果となった。また CP-AP38 で打錠した錠剤は、CP-AP15 で打錠した錠剤と同様の錠剤厚さにも関わらず、錠剤硬度が高かった。この商業用打錠機と実験用打錠機の硬度違いは、別の報告でも観察されている [65]。一方で SP-AP15 で打錠した錠剤の硬度と厚さの関係は、CP-AP38 で打錠した錠剤での関係と近似していることが分かった。

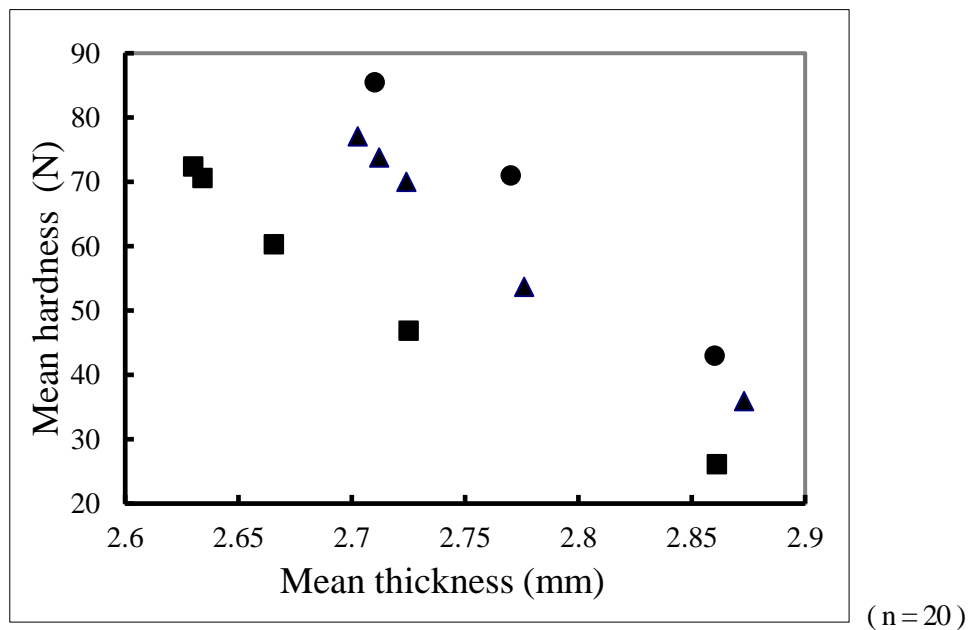


Figure 10 ワルファリンカリウム混合粉体を各打錠機と各杵を用い打錠した錠剤硬度と錠剤厚さの関係

●; CP-AP38, ▲; SP-AP15, ■; CP-AP15

(*J. Pharm. Sci.* 2014,103, 235-240., Figure 6 より一部改変)

以上の結果より、SAS 杵®を用いて実験用打錠機で打錠すれば、標準杵を用いて商業用打錠機で製造した錠剤の硬度と厚さに近似し、スケールアップ予測が可能であることが分かった。

第4節 SAS 杵[®]の評価-2

ラベプラゾールナトリウム混合粉体はエーザイ（株）の商業生産品から入手した。SAS 杵[®]は、総圧縮時間を商業生産打錠機と同様にするため、杵ヘッド部の平らな部分の長さを 3.2 mm へ改良した杵を作成した。その算出結果を Table 4 に示す。ラベプラゾールナトリウム混合粉体を使用し、標準杵をセットした商業用生産機（CP-AP45 と省略する）、標準杵をセットした実験用打錠機（CP-API5 と省略する）で打錠した。その結果を、Figure 11 に示す。錠剤硬度と錠剤厚さの関係は、CP-AP45 と CP-API5 で異なっていることが確認された。次に、総圧縮時間を再現できる SAS 杵[®]をセットした実験用打錠機（SP-API5 と省略する）でラベプラゾールナトリウム混合粉体を打錠し、錠剤硬度と厚さの関係を評価すると、CP-AP45 で打錠した錠剤物性と類似していることが確認できた。

以上よりラベプラゾールナトリウム混合粉体を SAS 杵[®]と実験用打錠機で打錠することで、商業用打錠機の錠剤硬度と錠剤厚さの関係を推測することが可能であり、スケールアップ予測することができた。

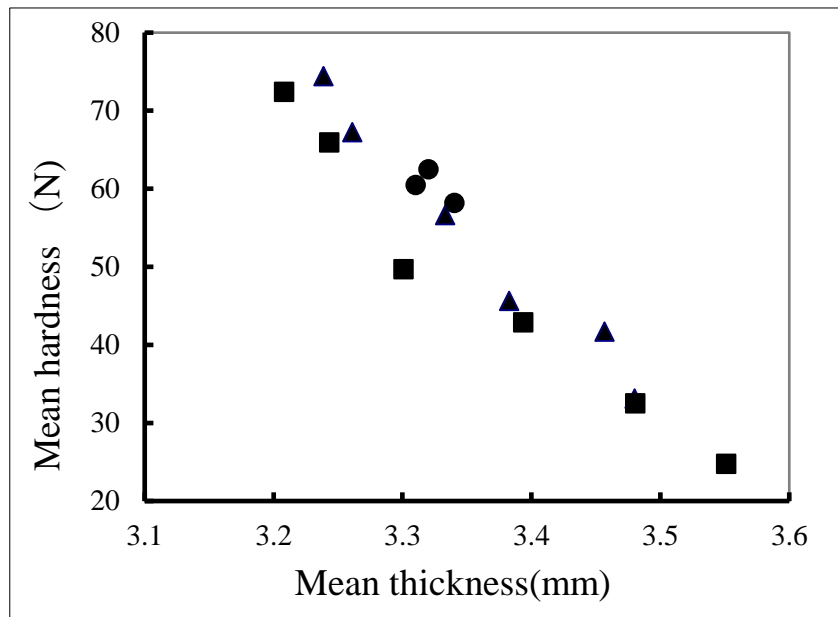
Table 4 ラベプラゾールナトリウム混合粉体に対する各打錠機と打錠杵のパラメータと総圧縮時間
(*J. Pharm. Sci.* **2014**,103, 235-240., Table 2 より一部改変)

	Conventional punch using commercial machine ^{a)}	Conventional punch using labo. machine ^{b)}	SAS 3.2 mm ^{c)} punch using labo. machine ^{b)}
r3 (mm)	230	110	110
N (rpm)	40	40	40
d1 (mm)	14	14	3.2
d2 (mm)	26.56	20.87	20.87
r1 (mm)	105	70	70
r2 (mm)	20	20	20
ΔT (mm)	4	4	4
Consolidation time (sec)	0.028	0.046	0.046
Dwell time (sec)	0.015	0.030	0.007
Total compression time (sec)	0.042	0.076	0.053

a) 畑鐵工所製の 45 本立て打錠機

b) 畑鐵工所製の 15 本立て打錠機

c) 杵ヘッド部が 3.2 mm に設計された SAS 杵[®]を使用



(n = 20)

Figure 11 ラベプラゾールナトリウム混合粉体を各種打錠機と各杵を用い打錠した際の錠剤硬度と錠剤厚さの関係

●; CP-AP45, ▲; SP-AP15, ■; CP-AP15

(*J. Pharm. Sci.* **2014**,103, 235-240., Figure 7 より一部改変)

第5節 SAS 杵®の評価-3

新規抗凝固剤混合粉体をエーザイ（株）の生産実験品から入手した。本製剤の開発段階では、実験用打錠機で問題なく打錠し錠剤にすることができた。その後のスケールアップ段階で、商業生産用打錠機で打錠したとき錠剤キャッピングが観察された。キャッピングとは、錠剤の一部が剥離する現象である。キャッピング模式図を Figure 12 に示す。

このキャッピング発生頻度は、商業用打錠機の打錠機回転速度が 50 rpm 以上の時に発生し、回転速度が上昇するとともに増加する傾向であった。速度が上昇するとともにキャッピングが増加することは、一般的に観察される現象である。一方で、商業生産用打錠機の回転速度を 30 rpm 未満に低下すると、キャッピングの発生は確認されなかった。前述の式 6 より、打錠機の回転速度が変動すると総圧縮時間が変動することが明らかとなっている。これら式の結果と実際の実験より、総圧縮時間は本製品でキャッピングを起こすための重要な要因であることが示唆された。

そこで総圧縮時間とキャッピングの関係を明らかにし、かつ SAS 杵®によるシミュレーションを確認するため、杵ヘッド部の平らな部分の長さを 3.2 mm へ改良した杵を作成して総圧縮時間が商業生産用打錠機と近似する杵とした。

まず、実験用打錠機の上杵と下杵を、標準杵-標準杵、SAS 杵®-標準杵、標準杵-SAS 杵®,そして SAS 杵®-SAS 杵®となるように杵をセットして打錠した。この打錠では、打錠圧を変動させて得られた錠剤の硬度と厚さを測定しても錠剤硬度と厚さとの関係には違いが認められなかった。次に高さ 2 m の高さから大理石の上に 20 錠落下させ、キャッピング、チッピング、クラック発生の有無について調べた。その結果、Table 5 に示すようにチッピングとクラックは何れの条件でも発生したが、キャッピングに関しては、上・下杵とも SAS 杵®にした時のみ再現良くキャッピング現象が認められた。一方、標準杵を上・下杵のいずれかに用いるとキャッピングは発生することなく再現性のない結果となった。

以上のことから実験用打錠機と SAS 杵®を用いることで、キャッピング現象を再現できることが確認され、スケールアップ時のキャッピング発生予測が可能であることが示された。



Figure 12 キャッピング模式図

Table 5 落下テストにおけるキャッピング、チッピング及びクラックの発生数 (単位:錠)
 (J. Pharm. Sci. 2014,103, 235-240., Table 3 より一部改変)

Upper - lower punch	The number of tests	No. of capped tab.	No. of chipped tab.	No. of cracked tab.
上杵: SAS 3.2 mm ^{a)}	1	3	0	0
下杵: SAS 3.2 mm ^{a)}	2	2	2	1
	3	2	0	0
上杵: Conventional	1	0	2	0
下杵: Conventional	2	0	0	0
	3	0	0	2
上杵: Conventional	1	2	0	0
下杵: SAS 3.2 mm ^{a)}	2	0	1	0
	3	0	1	0
上杵: SAS 3.2 mm ^{a)}	1	0	0	1
下杵: Conventional	2	0	2	1
	3	0	1	0

a) 杵ヘッド部が 3.2 mm に設計された SAS 杵[®]を使用

第6節 小括

打錠工程のスケールアップでは、実験用打錠機から商業生産用打錠機へとサイズが変更されることが一般的である。このサイズ変更が、錠剤物性等に影響する可能性があることが知られている。この中で、打錠機の変更は総圧縮時間が変動することが言われており、本章では、この総圧縮時間の変動に着目した。その結果、総圧縮時間を自由に変動させることが可能な杵を開発し、この杵を SAS 杵[®]と命名した。SAS 杵[®]はヘッド部の平坦部分の長さを調整することによって、商業用打錠機の総圧縮時間を実験用打錠機でシミュレーション出来るように設計されている。この SAS 杵[®]と実験用打錠機を用いて実際に物理的特性を評価した。

その結果、錠剤厚さは打錠機の大きさに影響されることが確認された。具体的には、ワルファリンカリウム混合粉体及びラベプラゾールナトリウム混合粉体を用いて商業生産用打錠機と実験用打錠機を用いて製造した錠剤について、錠剤硬度と錠剤厚さの関係性は異なる結果となった。そこで今回開発した SAS 杵[®]を用いて実験用打錠機で製造した錠剤物性を評価すると、商業用打錠機で製造された錠剤物性に近似する結果となった。また新規抗凝固剤混合粉体を商業用打錠機で打錠した際に観察されたキャッピング現象について、SAS 杵[®]を用いた実験用打錠機で打錠した結果、同様にキャッピング現象が確認された。

以上のことから、実験用打錠機と SAS 杵[®]を用いることで、商業生産と同様の総圧縮時間を近似させることが可能となり、スケールアップを予測することが可能であることが示唆された。

第2章 錠剤物性に及ぼす動圧縮時間と圧縮停滞時間の変動の影響ならびに2段タイプSAS杵[®]の開発

前章では、打錠工程でのスケールアップを予測するため、スケールアップ予測が可能な杵を開発し、これをSAS杵[®]と命名した。SAS杵[®]はヘッド部の平坦部長さを調整することによって圧縮停滞時間を短縮し、総圧縮時間を商業生産用打錠機と近似にすることができるように設計されている。このSAS杵[®]を用い、実験用打錠機で実際に商業用打錠機のシミュレーションとして物理的特性を評価した。その結果、SAS杵[®]を用いた実験用打錠機で商業用打錠機と同様の総圧縮時間を近似させることで、錠剤厚さや硬度の変動、キャッピング発生などスケールアップ時に発生する課題が予測可能であることが示された。

製剤研究者は、スケールアップ時に発生する物性変化や薬物溶出遅延、キャッピング及びスティッキング発生を防止する方策を検討してきた [20,46,47]。しかし実際には、このスケールアップ後に発生したこれら課題を解決するため、打錠回転数を減少させたり、打錠圧力を上昇させるなどトライアンドエラーを繰り返すことで対応している。このため、打錠工程でのスケールアップ時の事象を開発初期段階で確認できることは、製剤開発で有用であると考えられる。

打錠工程における錠剤の物理的特性の変動を検知する関連した研究としては、圧縮挙動を予測する報告や、キャッピングを評価するための臼壁圧力を評価する報告などが挙げられる。またキャッピング傾向を予測する報告や、打錠時の温度の影響を評価した報告が挙げられる [16,20-24]。これらは個々の特定現象に対する評価であるため、スケールアップ予測を包括的に行えるツールが望まれている。その中でコンパクションシミュレーターはそのツールとして使用されている [33,51-54]。その一方で本設備は非常に高価であるため、簡単に誰でもアクセスできるツールが依然として必要とされている。

これまで開発したSAS杵[®]は、総圧縮時間のみ焦点を置き、商業生産打錠機で得られる結果を実験用打錠機で近似させることができることを明らかにしてきた。一方で、前章から打錠機の総圧縮時間は動圧縮時間と圧縮停滞時間に分離できることも報告している。

そこで本章では、圧縮停滞時間及び動圧縮時間の変動に伴う錠剤物性への影響について検討した。まずはSAS杵[®]のヘッド部の形状を変えることで圧縮停滞時間及び動圧縮時間を変動させた場合の錠剤物性への影響について評価した。その後、商業用打錠機の動圧縮時間と圧縮停滞時間についてそれぞれをシミュレーションできるように設計したTwo-stage design SAS punch（以下、2段タイプSAS杵[®]と称す）を考案し、効果を検証した。

第1節 錠剤厚さに及ぼす圧縮停滞時間を変動させる杵ヘッド平坦部の長さの影響

総圧縮時間は動圧縮時間（式1）と圧縮停滞時間（式2）の和であり、第1章の式6で明らかにしたように総圧縮時間を杵の形状によって変化させることができる。

$$\text{動圧縮時間} = (30/\pi N) \sin^{-1} (d2/r3) \quad \dots \text{式 1}$$

$$\text{圧縮停滞時間} = 30 \cdot d1 / \pi r3 N \quad \dots \text{式 2}$$

$$\begin{aligned} \text{総圧縮時間} \\ = (30/\pi N) \sin^{-1} (r1 / (r1+r2)) \cdot (2 (r1+r2) \cdot \Delta T)^{1/2} / r3 + (30 \cdot d1 / \pi r3 N) \quad \dots \text{式 6} \end{aligned}$$

上記の式2より、杵ヘッド平坦部の長さ $d1$ の減少は、圧縮停滞時間の減少に寄与することが示唆されている。Figure 13は、本節の実験で使用する Mark II タイプ杵の杵ヘッド平坦部を削り取った SAS 杵®のデザインと $d1$ の変動部分を示す。

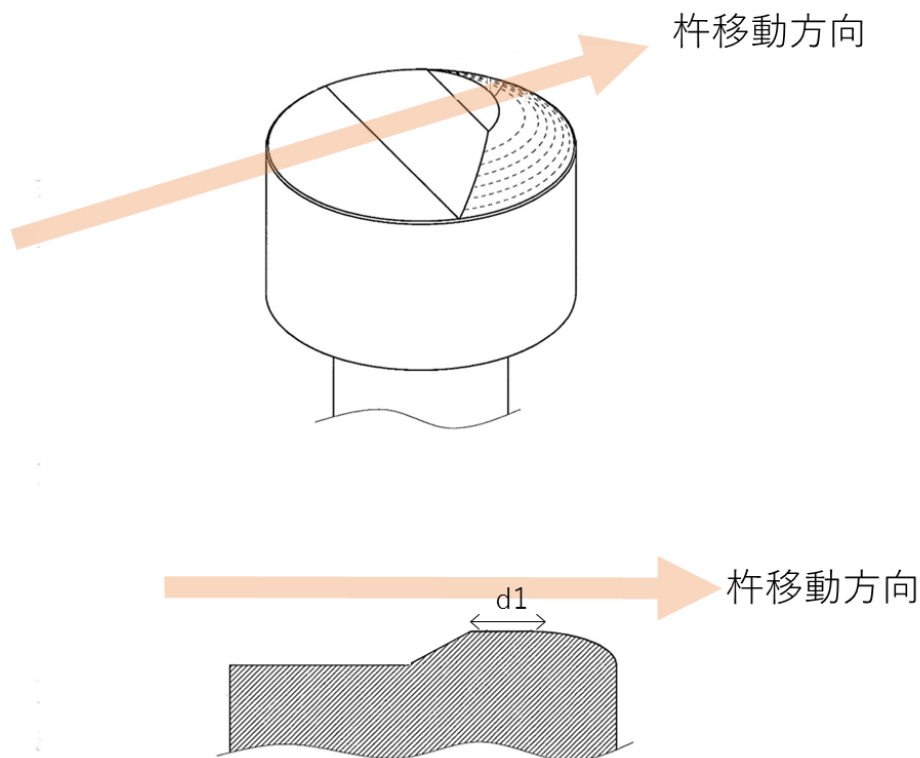


Figure 13 SAS 杵®のデザインと変動部分である $d1$ の模式図

杵ヘッド部の平坦部長さを変動させた際の動圧縮時間、圧縮停滞時間及び総圧縮時間の計算値を Table 6 に示す。圧縮停滞時間は d1 値が減少するにつれて減少したが、杵ヘッド部の曲径を変えていないため動圧縮時間は変化しない。杵ヘッド部の平坦部長さ d1 を 6.7 mm に設定した場合、SAS 杵®を用いた実験打錠機の圧縮停滞時間は、標準杵を用いた商業用打錠機の圧縮停滞時間 0.0145 秒と同じとなる。また、d1 値を変動させることによって、圧縮停滞時間は 0.0145 秒から 0.0052 秒まで短縮することが可能となった。

Table 6 d1 値を変動させた各 SAS 杵®のパラメータと動圧縮時間、圧縮停滞時間及び総圧縮時間
(*J. Pharm. Sci.* **2014**,103, 1921-1927., Table 1 より一部改変)

	Conventional punch in commercial machine ^{a)}	Conventional punch using labo. machine ^{b)}	SAS 6.7 mm using labo. machine ^{b)}	SAS 5.0 mm using labo. machine ^{b)}	SAS 4.0 mm using labo. machine ^{b)}	SAS 2.4 mm using labo. machine ^{b)}
r3 (mm)	230	110	110	110	110	110
N (rpm)	40	40	40	40	40	40
d1 (mm)	14	14	6.7	5	4	2.4
d2 (mm)	26.56	20.87	20.87	20.87	20.87	20.87
r1 (mm)	105	70	70	70	70	70
r2 (mm)	20	20	20	20	20	20
ΔT (mm)	4	4	4	4	4	4
Consolidation time (sec)	0.0276	0.0456	0.0456	0.0456	0.0456	0.0456
Dwell time (sec)	0.0145	0.0304	0.0145	0.0109	0.0087	0.0052
Total compression time (sec)	0.0422	0.0760	0.0601	0.0565	0.0543	0.0508

a) 畑鐵工所製の 45 本立て打錠機

b) 畑鐵工所製の 15 本立て打錠機

第1章の結果では、ワルファリンカリウム混合粉体を商業用打錠機で打錠した錠剤の厚さは打錠圧力が13.7 kN (1400 kgf) 以上であっても、2.7 mm であった。これに対し、実験用打錠機で標準杵を使用して打錠した時の錠剤厚さは、約 2.6 mm であり、商業用打錠機と実験用打錠機の間には錠剤の厚さに差があることが明らかとなっている。ここで商業生産用打錠機の総圧縮時間を近似させた SAS 杵®を使用して打錠した結果、錠剤厚さは標準杵を使用した商業生産用打錠機と実験用打錠機の間を示す結果となった。

そこで本節では圧縮停滞時間に焦点を絞り、変動要因である d1 を 2.4 から 6.7 mm まで変化させた杵を作製することで、d1 と錠剤厚さとの間の関係性を評価した。これら SAS 杵®を使用し、打錠した結果を Figure 14 に示す。SAS 杵®を用いた実験打錠機の錠剤厚さは、標準杵を用いた実験用打錠機の錠剤よりも厚くなった。また d1 値を変動させた SAS 杵®で打錠した各錠剤の厚さには大きな変動はなかった。また、同様に錠剤硬度と厚さの関係性を確認したところ、圧縮停滞時間との関連性は確認されなかった。

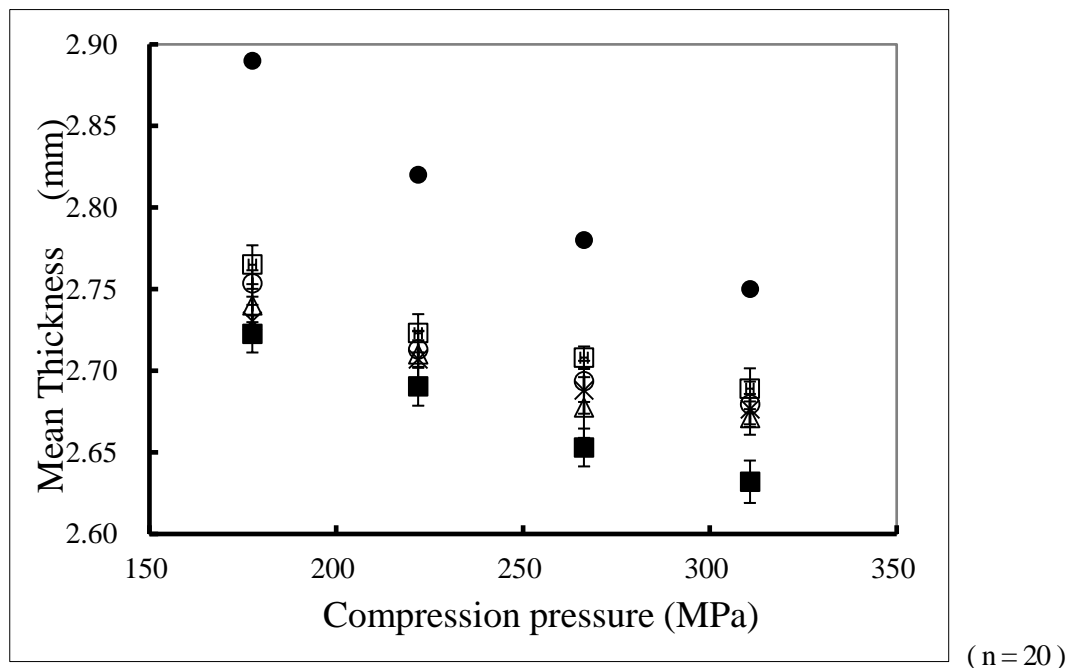


Figure 14 各種打錠機及び標準杵/SAS 杵®を用いた際の打錠圧力と錠剤厚さの関係

●; 商業生産用打錠機を使用した標準杵, ■; 実験用打錠機を使用した標準杵, □; 実験用打錠機を用いた d1 = 6.7 mm の SAS 杵®, ○; 実験用打錠機を用いた d1 = 5.0 mm の SAS 杵®, △; 実験用打錠機を用いた d1 = 4.2 mm の SAS 杵®, X; 実験用打錠機を用いた d1 = 2.4 mm の SAS 杵®

(J. Pharm. Sci. 2014,103, 1921-1927., Figure 4 より一部改変)

この原因を調査するために、錠剤の solid fraction を計算した。Solid fraction の算出には P.57 の式 9 を用いて算出した。Figure 15 は打錠圧縮圧力と錠剤の solid fraction との関係を示す。SAS 杵[®] から得られた solid fraction は、圧縮圧力が同じ場合、杵の平坦部の長さにかかわらず、同様の傾向を示した。また標準杵を用いた実験用打錠機の錠剤の solid fraction は、SAS 杵[®]を用いた実験用打錠機の錠剤の solid fraction よりも高い傾向を示した。これは、標準杵で製した錠剤の solid fraction が SAS 杵[®]で製した錠剤の solid fraction よりも良好であることを意味する。

Table 6 より SAS 2.4 mm と SAS 6.7 mm の圧縮停滞時間は異なっているが、動圧縮時間は同じである。一方で SAS 杵[®]から得た solid fraction は、SAS 杵[®]ヘッド部の平坦部が異なるにも関わらず大きく変化しなかったが、圧縮停滞時間と Solid fraction の関係は逆転する傾向となり、また打錠圧力が上昇するほどに変動が少なくなった。この原因については、打錠時の圧力設定値差や杵の設計の影響など様々な要因が考えられるため、錠剤の空隙率 [69] を加味してさらなる検討が必要であると考えられる。

また、上記の結果より、本処方での solid fraction は、動圧縮時間に関係していることが示唆された。すなわち、杵ヘッド部の平坦部の長さは、錠剤の厚さに一定以上影響しなかったと言える。この仮説から、動圧縮時間と錠剤物性の影響について検証を進めることとした。

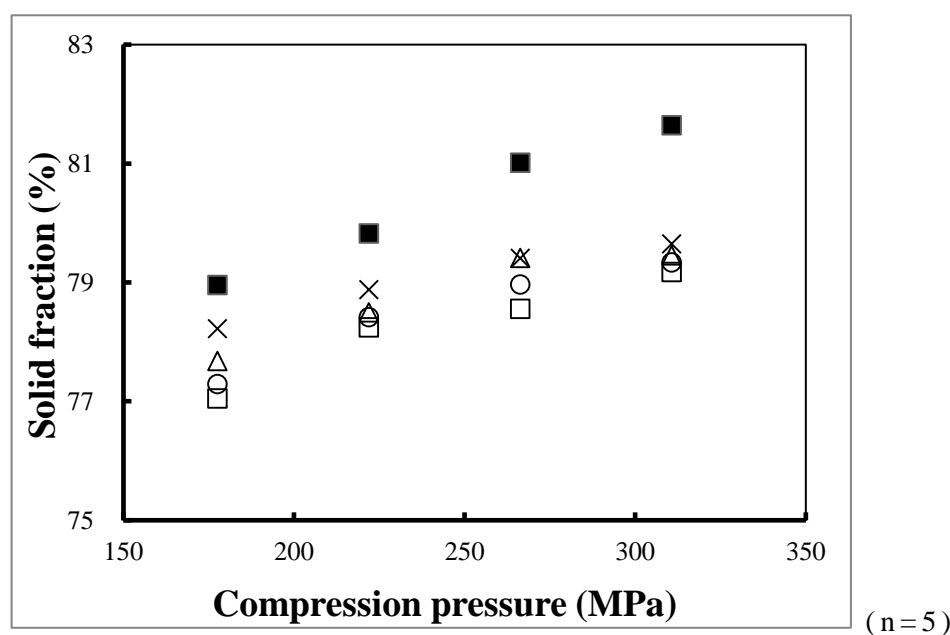


Figure 15 実験用打錠機を用い、標準杵と各 SAS 杵[®]でワルファリンカリウム混合粉体を打錠した際の打錠圧力と solid fraction の関係

■; 標準杵, □; d1 = 6.7 mm の SAS 杵[®], ○; d1 = 5.0 mm の SAS 杵[®], △; d1 = 4.2 mm の SAS 杵[®],
X; d1 = 2.4 mm の SAS 杵[®]

(*J. Pharm. Sci.* **2014**,103, 1921-1927., Figure 5 より一部改変)

第2節 動圧縮時間を変動させる杵ヘッド部の曲径と錠剤厚みの関係

前節では、杵ヘッド部の平坦部の長さを変更し圧縮停滞時間を変動させた SAS 杵®で打錠し物性を評価した。その結果、圧縮停滞時間を一定以上変動させた場合、錠剤の厚さには大きく影響しないことが明らかとなった。そこで本節では、動圧縮時間を変動させるための具体的な方策と、実際の動圧縮時間の変動に伴う錠剤の厚さ変動について検討を行った。以下に動圧縮時間に関する関係式を示す。

$$\text{動圧縮時間} = (30/\pi N) \sin^{-1} (d2/r3) \quad \dots \text{式 1}$$

$$d2 \doteq r1 / (r1+r2) \cdot (2 (r1+r2) \cdot \Delta T)^{1/2} \quad \dots \text{式 5}$$

総圧縮時間

$$= (30/\pi N) \sin^{-1} (r1 / (r1+r2) \cdot (2 (r1+r2) \cdot \Delta T)^{1/2} / r3) + (30 \cdot d1 / \pi r3 N) \quad \dots \text{式 6}$$

上記の式 1 から、d2 値の減少は動圧縮時間の減少に寄与することが示唆されている。次に式 5 から、r2 値の増加は d2 値の減少に寄与することが示唆されている。つまり、これら方程式から、r2 値の増加は、動圧縮時間を減少させる要因であることが考えられる。一方で Mark II タイプ杵の杵曲径は 20 mm である。この基礎データを用い、標準杵の形状を変更した。

まず動圧縮時間の変動値である圧縮ローラーの半径 r1 は、打錠機固有の値であるため、一般的に変更させることが不可能である。一方で、杵ヘッドリム部の曲径 r2 は、杵の改良で変更が可能な値である。上記の式 5 より、杵ヘッドリム部の曲径 r2 は、d2 に関係しており、杵の曲径を増加させることで動圧縮時間を減少させることが可能となる。そこで杵の曲径を 20 mm から 40 mm へ変更することで動圧縮時間を変更させる杵のデザインを考案した。Figure 16 には、典型的な標準杵の曲径と同じ 20 mm と 40 mm に変更した SAS 杵®の図面を示し、これら SAS 杵®を使用した時のパラメータ及び動圧縮時間、圧縮停滞時間及び総圧縮時間を Table 7 に示す。Table 7 より、r2 が増加すると動圧縮時間がわずかに減少した。この変化を基に、錠剤厚さに及ぼす影響について検証するため、実際に打錠した。

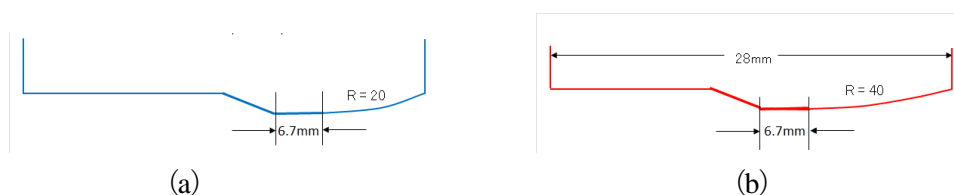
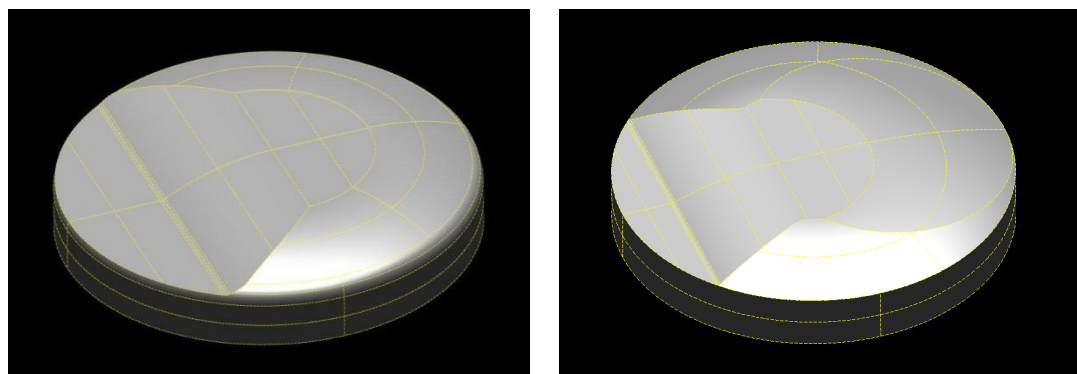


Figure 16 動圧縮時間に影響する r2 値を変動させた SAS 杵[®]の模式図

(a) d1 = 6.7 mm/杵ヘッドリム曲径 20 mm の SAS 杵[®]

(b) d1 = 6.7 mm/杵ヘッドリム曲径 40 mm の SAS 杵[®]

(*J. Pharm. Sci.* **2014**,103, 1921-1927., Figure 6 より一部改変)

Table 7 r2 値を変動させた各 SAS 杵[®]のパラメータと動圧縮時間、圧縮停滞時間及び総圧縮時間

(*J. Pharm. Sci.* **2014**,103, 1921-1927., Table 2 より一部改変)

	Conventional punch using commercial machine ^{a)}	Conventional punch using labo. machine ^{b)}	SAS 6.7 mm/20 mm ^{c)} punch using labo. machine ^{b)}	SAS 6.7 mm/40 mm ^{d)} punch using labo. machine ^{b)}
r3 (mm)	230	110	110	110
N (rpm)	40	40	40	40
d1 (mm)	14	14	6.7	6.7
d2 (mm)	26.56	20.87	20.87	18.88
r1 (mm)	105	70	70	70
r2 (mm)	20	20	20	40
ΔT (mm)	4	4	4	4
Consolidation time (sec)	0.0276	0.0456	0.0456	0.0412
Dwell time (sec)	0.0145	0.0304	0.0145	0.0145
Total compression time (sec)	0.0422	0.0760	0.0601	0.0557

a) 畑鐵工所製 45 本立て打錠機

b) 畑鐵工所製 15 本立て打錠機

c) 杵ヘッドリム曲径 20 mm、d1 = 6.7 mm の SAS 杵[®]

d) 杵ヘッドリム曲径 40 mm、d1 = 6.7 mm の SAS 杵[®]

その結果を Figure 17 に示す。結果より、 r_2 が増加すると、錠剤厚みがより厚くなる傾向を示した。すなわち、動圧縮時間の短縮は、錠剤物性に影響を及ぼすことが確認された。

この結果より、実際の商業生産と同様の動圧縮時間を想定した杵を第 1 節の式 6 から算出した。計算した結果、 r_2 を 175 mm に設定すると動圧縮時間は 0.0275 秒となる。一方で商業生産用生産機の動圧縮時間の数値は 0.0276 秒であり、ほぼ同一の値を示す。しかし、標準杵の曲径を 175 mm とすると曲径がほとんど平坦となる。これでは杵のエッジ部と打錠機の圧縮ローラーが接触する時に圧縮ローラーに傷をつける可能性があるため、杵の設計として現実的ではない。

以上のことから、本 SAS 杵®の動圧縮時間を短縮することは可能であったが、実際のデザインには制限があり、商業生産用打錠機の動圧縮時間を再現するまで短縮することは出来ないと判断した。そこで、動圧縮時間及び圧縮停滞時間を同時に変動させ、実験用打錠機で使用可能な杵デザインの開発を行うこととした。

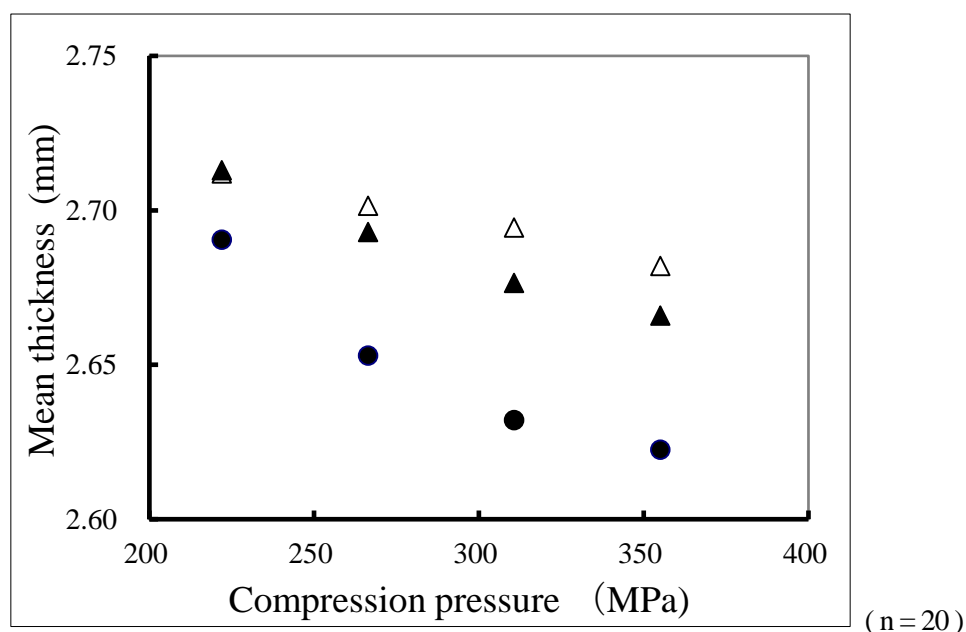


Figure 17 実験用打錠機を用い、標準杵と杵ヘッドリム曲径の r_2 値を変動させた各 SAS 杵®でワルファリンカリウム混合粉体を打錠した際の打錠圧力と錠剤厚さの関係

- ; 標準杵 (杵ヘッドリム曲径 20 mm) , ▲; 杵ヘッドリム曲径 20 mm、 $d_1 = 6.7$ mm の SAS 杵®,
- △; 杵ヘッドリム曲径 40 mm、 $d_1 = 6.7$ mm の SAS 杵®

(*J. Pharm. Sci.* **2014**,103, 1921-1927., Figure 7 より一部改変)

第3節 動圧縮時間及び圧縮停滞時間を変動できる杵の開発と錠剤物性への影響

打錠杵には大きく2種のタイプがあることが一般的に知られている。一種はMark IIタイプであり、もう一種はInternationalタイプである。これまでは、キー付きのMark IIタイプを用いて検討を行ってきた。またこれまでのSAS杵[®]は、方向及び回転を規制しd1の長さを維持する設計であった。すなわち、杵が圧縮ローラーと常に同じ点で接する必要があったため、打錠機の上杵及び下杵のホルダーにはキー溝が不可欠であった。一方でInternationalタイプの杵は、菊水やFETTE等の打錠機で使用されている。これらいずれかの杵タイプを使用する打錠機の一部の機種には、キー溝が備わっていないため、これまでのSAS杵[®]が使用できない場合があった。またキーが備わった杵は打錠機の運転速度に制限があり、これもSAS杵[®]を使用した製剤開発の自由度を下げる要因となっていた。

これまでの検討より、動圧縮時間及び圧縮停滞時間を変動させることは錠剤物性に影響を及ぼすことが示されている。圧縮停滞時間は杵のフラット部であるd1を変更することで、商業生産用打錠機の時間を再現することが可能である。また動圧縮時間は、標準杵のヘッドリムの曲径を変更することでわずかに短縮できることが分かっている。しかし前節のFigure 16にあるSAS杵[®]デザインでは、実験用打錠機で商業用生産機と同様の動圧縮時間を再現することができないことも明らかとなった。

これらすべての課題を解決するため、新たなSAS杵[®]のデザインを検討した。その新たなデザインをFigure 18に示す。このデザインは、圧縮停滞時間に影響する杵の平坦部d1を杵頂点の同心円状に配置した。これにより、杵の回転によるd1の長さ変動が解決された。Figure 19には2段タイプSAS杵[®]の打錠機上の軌道模式図を示す。このようにキー溝が必要なく、実験用打錠機を選ぶことなく使用できる。

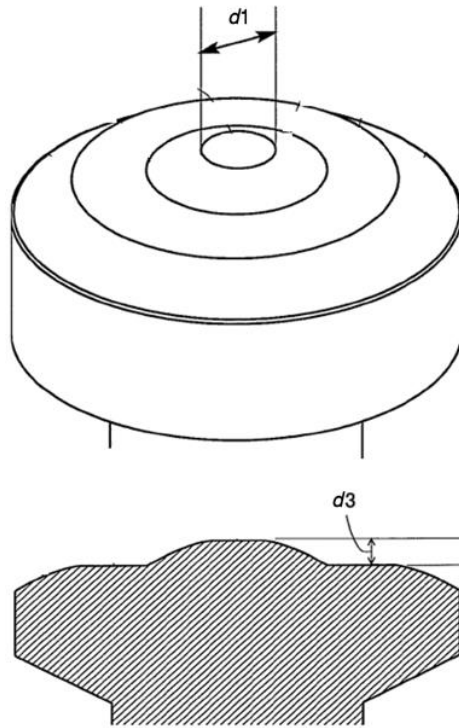


Figure 18 2段タイプ SAS 杵®の模式図

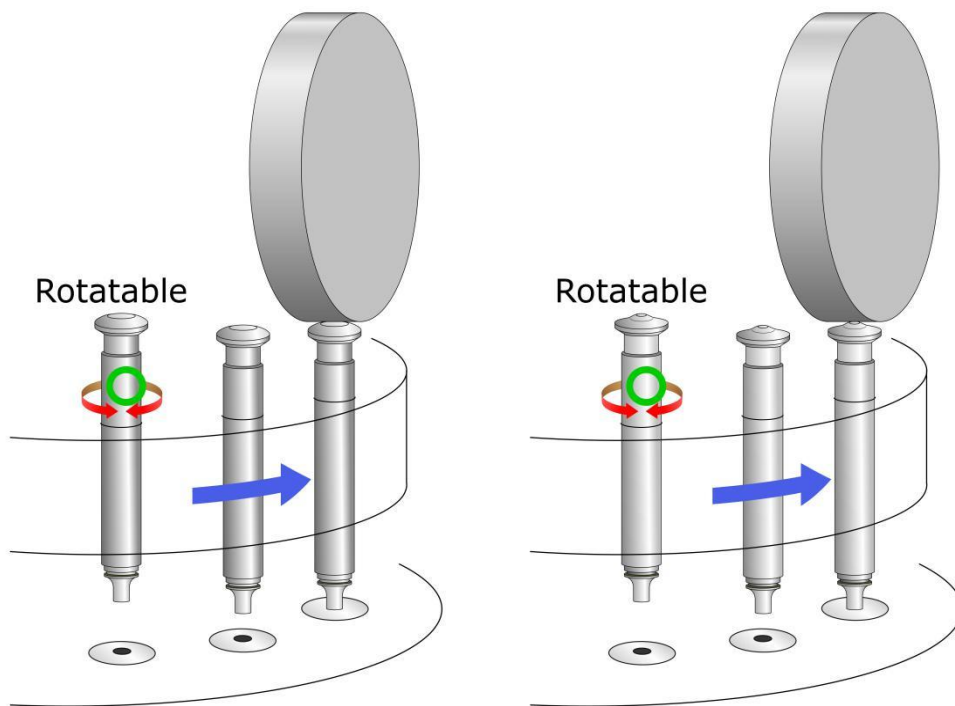


Figure 19 標準杵と2段タイプ SAS 杵®の打錠機上の軌道模式図

この新規設計した2段タイプSAS 杵[®]の動圧縮時間、圧縮停滞時間と総圧縮時間の算出について詳述する。前章より動圧縮時間、圧縮停滞時間と総圧縮時間は以下のように定義している。

$$\text{動圧縮時間} = (30/\pi N) \sin^{-1} (d2/r3) \quad \dots \text{式 1}$$

$$\text{圧縮停滞時間} = 30 \cdot d1/\pi r3 N \quad \dots \text{式 2}$$

$$\text{総圧縮時間} = (30/\pi N) \sin^{-1} (d2/r3) + (30 \cdot d1/\pi r3 N) \quad \dots \text{式 3}$$

ここで Figure 20 (a) に示す関係性にピタゴラスの定理を適用すると次の関係となる。

$$d2^2 + (r1 - \Delta T + d3)^2 = r1^2 \quad \dots \text{式 7}$$

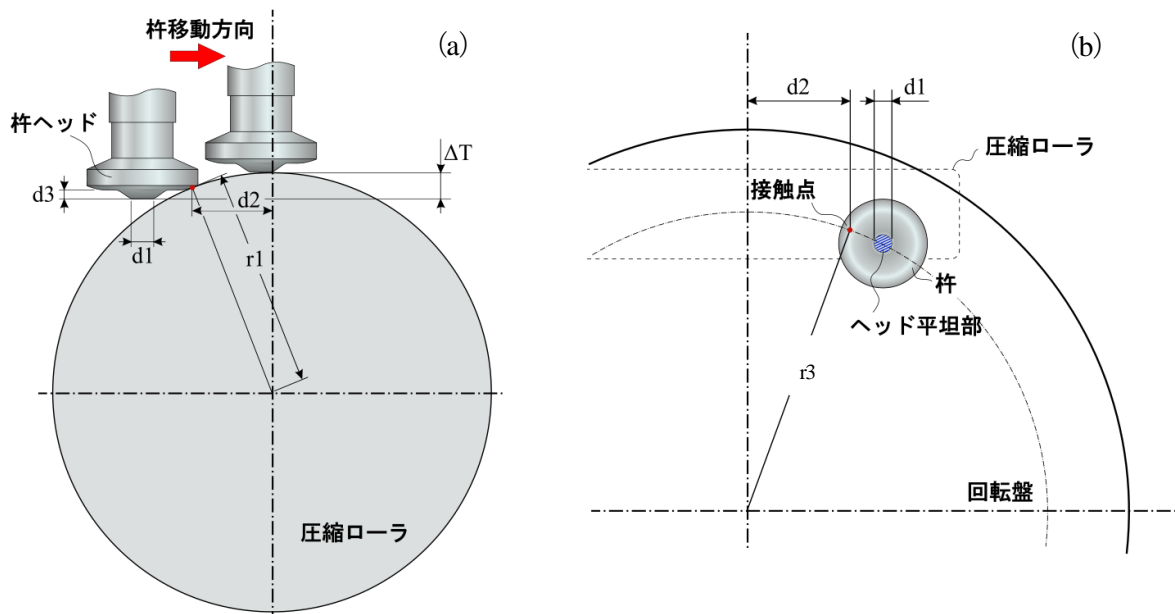


Figure 20 ロータリー式打錠機の圧縮ローラー、ターンテーブルと2段タイプSAS 杵[®]の関係性

(a) 側面からの模式図

(b) 上面からの模式図 (青い部分は杵ヘッドの平坦部を示す)

この d3 は、2 段タイプ SAS 杵[®]で新たに設計した段差 (mm) である (Figure 18 参照)。d2 の値は次の式から算出する。この中で ΔT-d3 は r1 よりもかなり小さいので (ΔT-d3)² は 0 として扱い、最終的に式 8 の関係性を得た。

$$d2 = (r1^2 - (r1 - \Delta T + d3)^2)^{1/2} \approx (2 r1 (\Delta T - d3))^{1/2} \quad \dots \text{式 8}$$

式 8 より、d2 が d3 の長さに関係していることが明らかである。d2 を変動させるには、2 段タイプ SAS 杵[®]のステップ d3 値を変動させることが必要である。すなわち、d3 が増加すると動圧縮時間は減少することが言える。ここで、International タイプの標準杵、及び実際に作製した SAS 杵[®]の写真を Figure 21 に示す。



Figure 21 International タイプの標準杵 (a) 及び 2 段タイプ SAS 杵[®] (b) の写真
(*J. Pharm. Sci.* **2014**,103, 1921-1927., Figure 9 より一部改変)

また打錠機と杵のパラメータ、典型的な動圧縮時間、圧縮停滞時間と総圧縮時間を Table 8 に示す。d3 を 0 mm から 2 mm の間で変動させると、実験用打錠機にセットされた 2 段タイプ SAS 杵®の動圧縮時間は、0.06 秒から 0.0456 秒へ減少した。

以上より、圧縮停滞時間に関与する杵の平坦部 d1 及び動圧縮時間に関与する d3 を変化させる 2 段タイプ SAS 杵®の設計により、商業生産打錠機の圧縮停滞時間と動圧縮時間を再現することが可能となった。

Table 8 2 段タイプ SAS 杵®のパラメータと動圧縮時間と圧縮停滞時間及び総圧縮時間
(*J. Pharm. Sci.* **2014**,103, 1921-1927., Table 3 より一部改変)

	Conventional punch using commercial machine ^{a)}	Conventional punch using labo. machine ^{b)}	SAS 4.88 mm/ 1 mm ^{c)} using labo. machine ^{b)}	SAS 4.88 mm/ 2 mm ^{d)} using labo. machine ^{b)}	SAS 4.88 mm/ 3.1 mm ^{e)} using labo. machine ^{b)}
r3 (mm)	205	100	100	100	100
N (rpm)	40	40	40	40	40
d1 (mm)	10	10	4.88	4.88	4.88
d2 (mm)	26.4	24.8	23.2	19.0	12.7
r1 (mm)	100	90	90	90	90
r2 (mm)	15	15	15	15	15
d3 (mm)	0	0	1	2	3.1
ΔT (mm)	4	4	4	4	4
Consolidation time (sec)	0.0308	0.0600	0.0560	0.0456	0.0305
Dwell time (sec)	0.0117	0.0239	0.0117	0.0117	0.0117
Total compression time (sec)	0.0425	0.0839	0.0677	0.0573	0.0422

a) 菊水製作所製の 45 本立て打錠機

b) 菊水製作所製の 15 本立て打錠機

c) d3 = 1.0 mm、d1 = 4.88 mm の SAS 杵®

d) d3 = 2.0 mm、d1 = 4.88 mm の SAS 杵®

e) d3 = 3.1 mm、d1 = 4.88 mm の SAS 杵®

これら2段タイプ SAS 杵[®]の効果を検証するため、International タイプ杵を用い実験用打錠機で打錠した錠剤物性の結果を Figure 22 に示す。実験結果より、SAS 杵[®]のステップである d3 がより高くなると錠剤厚みも厚くなることが確認された。つまり SAS 杵[®]の設計数値である d3 は、動圧縮時間に直接的な影響を及ぼすことが明らかとなった。この d3 を 3.1 mm で設計した場合、Table 8 に示すように動圧縮時間は 0.0305 秒となる。これは標準杵を用いた商生産用打錠機の動圧縮時間 (0.0308 秒) とほぼ同等であることを意味する。

以上より、2段タイプ SAS 杵[®]を用いた実験用打錠機は、標準杵を用いた商業用生産機の動圧縮時間と圧縮停滞時間を再現することが示された。すなわち、SAS 杵[®]を用いることでスケールアップ前の実験用打錠機で、スケールアップの影響を評価できることが確認された。

また同時に2段タイプの Mark II SAS 杵[®]を試作し、杵の稼働性は良好であることを確認し、2段タイプ SAS 杵[®]は、International タイプ及び Mark II タイプの杵の両方で適応することが可能であった。

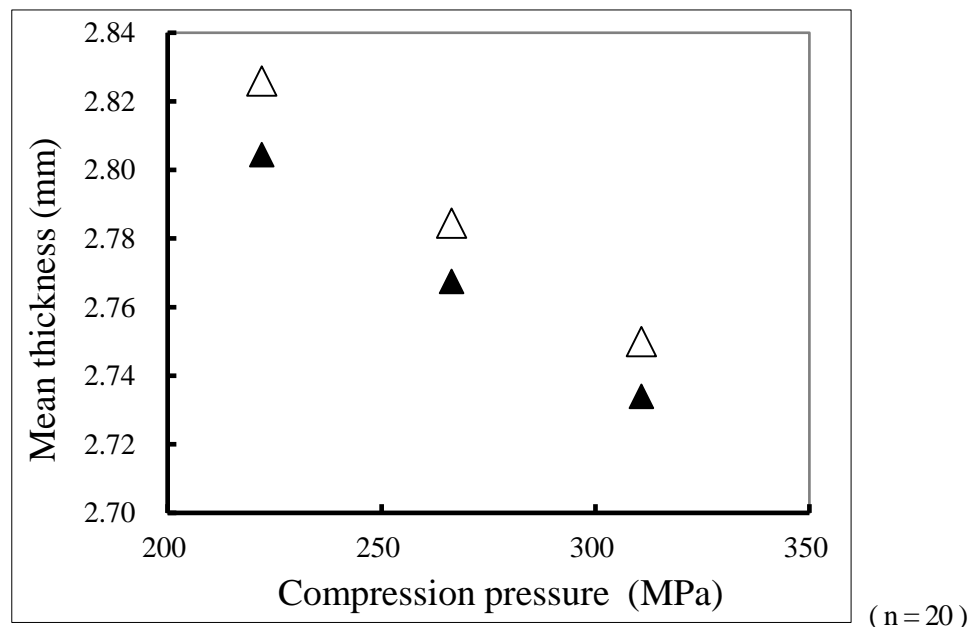


Figure 22 実験用打錠機を用い、2段タイプ SAS 杵[®]でワルファリンカリウム混合粉体を打錠した際の打錠圧力と錠剤厚さの関係

▲; d3 = 1 mm とした SAS 4.88 mm SAS 杵[®]

△; d3 = 2 mm とした SAS 4.88 mm SAS 杵[®]

(*J. Pharm. Sci.* **2014**,103, 1921-1927., Figure 10 より一部改変)

第4節 小括

前章では圧縮停滞時間を変動させることで商業生産用打錠機の総圧縮時間を近似させる SAS 杵[®]を開発した。一方で打錠機の総圧縮時間は、動圧縮時間と圧縮停滞時間に分けられることが分かっており、これら両方の時間を再現することで、さらに精度の高いシミュレーションを可能にすることができると考えられる。そこで本章では、圧縮停滞時間だけでなく動圧縮時間の変動における錠剤物性に与える影響を確認した。その結果、動圧縮時間の変動も錠剤物性に影響を与えることが明らかとなった。

これら結果を基に、商業用打錠機の動圧縮時間と圧縮停滞時間をそれぞれシミュレーションできるように設計した2段タイプ SAS 杵[®]を考案した。この杵は頂点部に段差を設けるデザインであり、杵の平坦部及び段差高さは、動圧縮時間及び圧縮停滞時間が短縮されるように設計されている。また2段タイプ SAS 杵[®]のデザインは、圧縮停滞時間に影響する杵の平坦部を杵頂点の同心円状に配置しているため杵の回転による長さ変動が解決され、かつ杵と圧縮ローラーの接点は固定不要となった。このため標準杵のようにキー溝が不要となり、実験用打錠機を選ぶことなく使用できる。

以上より、2段タイプ SAS 杵[®]により商業用生産機の動圧縮時間と圧縮停滞時間が再現され、スケールアップ前後の錠剤物性の違いのシミュレーションが可能となった。

第3章 2段タイプ SAS 杵[®]を利用したスティッキングの再現と評価方法の開発

前章では、実験用打錠機で商業生産打錠機の動圧縮時間と圧縮停滞時間を再現することが可能となる2段タイプ SAS 杵[®]を考案し、スケールアップの問題をより効果的に再現することが可能となることを述べた。

商業生産ではスケールアップによる物性変化だけでなく、キャッピングやラミネーション、バインディングやスティッキングなど、予期せぬ打錠障害が発生している。多くの研究者はこれらの現象を研究してきた [70-75]。その中でスティッキングは、商業生産で発生する一般的な打錠障害の一つと考えられており、製剤の開発段階で発生しなかったにも関わらず、商業生産段階へのスケールアップで発生することがしばしばある。その中で Aoki らは、打錠機の回転速度がスティッキングに影響することを報告している [72]。さらには、スティッキングの根本原因とスティッキング評価方法を報告している研究者もいる [76-81]。

またスティッキングは、商業用打錠機を用いて長時間の打錠を行った後に発生することがある。これらスケールアップの段階でスティッキングが発生した場合は、打錠速度を低下させたり、打錠圧力をより高くすることでスティッキング現象を解決させる場合がある。しかしながらスティッキング問題が解決したとしても、打錠圧力を高くすることで錠剤の厚さや硬度が変化したり、溶出が遅くなることがある。このような二次的な問題が発生すると、その解決のために製剤開発が遅れることが予想される。近年開発されたスティッキング解決の方法としては、外部滑沢法がある [48-50]。これは直接打錠杵へステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤を噴霧する技術であり、スティッキングを解決することが可能となる。しかしながら、設備の新規導入や GMP システム [82] に則った医薬品製造に関する一連の検証が実際の商業生産までに生ずるため、これについても製剤開発の遅れが生じる可能性がある。また最新の打錠機には、杵ごとの打錠圧力及び製造条件等の変化を、打錠機制御システムを用いることで検出することが可能となっている。特に打錠圧力の違いから、大きなスティッキングによる錠剤質量損失を検出できることはよく知られている。しかしながら、質量損失が微小な程度のスティッキングは、検出することが不可能である。これらの検出方法は、スティッキングが発生した際の事後の対策であるため、まずはスケールアップ前にこれら現象を把握して製剤開発を円滑に行うことに意義があり、最終的には遅滞なき新薬の供給につながると考えている。

加えて、これまでに報告されているスティッキングに関する評価は、杵に付着したスティッキングを直接測定している。具体的には、打錠機から杵を取り外して付着粉体を質量測定する方法、杵に付着した原薬を UV 分光法 [40,83-85] や HPLC で定量化する方法 [78] や、打錠前後の杵質量を測定する方法 [85] がある。しかし何れの方法も、連続運転中のスティッキング現象を経時的に評価することは困難である。

その中で、Karawi らは、3D 表面分析を用いることで錠剤杵表面を評価する技術を開発した。標準化された 3D 表面パラメータを、主成分分析 (PCA) を用いて分析し、異なる摩耗状態の杵及び杵表面上のスティッキングパターンを特徴付けることで評価している [86]。また Mollereau らは、錠剤表面のスティッキング状態を観察し、gray levels co-occurrence matrices (GLCM) に基づく画像法分析を用いて、錠剤表面の特徴を利用して解析している [76]。これら技術によって、錠剤のステ

ィッキングなどの外観欠点を簡便かつ迅速に定量化することが可能となっている。一方でこれらの報告は、短時間で発生するスティッキングに対する評価であったり、単発打錠機を使用した報告が多く、実際にスケールアップを再現した検討とは言えない。またこれらの研究では、打錠工程もスケールアップで影響すると考えられている動圧縮時間や圧縮停滞時間がスティッキングに及ぼす影響について言及されていない。このため、実験用打錠機を用いて製剤開発の早期段階でスティッキングを評価することは、スケールアップ後に発生する問題を回避するのに非常に効果的な戦略となる。

第3章では、前章で考案した2段タイプSAS杵[®]を実験用打錠機に装着し、生産スケールでスティッキング現象が確認された混合粉体を打錠することで、小スケールでもスティッキング現象を再現できたことを詳述する。また、3Dレーザー走査顕微鏡を用いて錠剤表面を観察することで、スティッキングを定量的に測定する方法を報告する。

第1節 スティック再現性の確認

前章では、実験用打錠機で商業生産打錠機の動圧縮時間と圧縮停滞時間を再現することが可能となる2段タイプSAS杵[®]を考案し、スケールアップの問題をより効果的に再現することが可能となることを示した。

本節では2段タイプSAS杵[®]を用いスティッキング評価を行った。混合粉体に使用する原薬はドネペジル塩酸塩であり、エーザイ（株）の原薬製造部署から入手した。本原薬を用いて、混合粉体A-1、A-2及びA-3に調製した。A-1、A-2、及びA-3の処方は、乳糖とステアリン酸マグネシウム量が異なる。具体的には、乳糖を減量する代わりに、ステアリン酸マグネシウムを増量して総質量を一定にした処方である。A-1、A-2、A-3と数値が大きくなるに従い、ステアリン酸マグネシウムが増量されている。処方の詳細はP.58のTable 13に示す。

また2段タイプSAS杵[®]は、動圧縮時間と圧縮停滞時間を商業生産打錠機と同様にするため、前章の算出式を用いて杵ヘッド部の平らな長さ（d1）を7.7 mm、段差（d3）を2.48 mmとした。その算出結果をTable 9に示す。

Table 9 2段タイプSAS杵[®]のパラメータと動圧縮時間、圧縮停滞時間及び総圧縮時間の関係
(*J. Pharm. Sci.* **2018**,107, 2144-2151., Table 2 より一部改変)

	Conventional Punch using commercial machine ^a	Conventional Punch using labo. machine ^b	SAS7.7 mm/ 2.48 mm ^c using labo. machine ^b
r3 (mm)	200	110	110
N (rpm)	40	40	40
d1 (mm)	14	14	7.7
d2 (mm)	26.56	20.87	14.59
r1 (mm)	105	70	70
r2 (mm)	20	20	20
d3 (mm)	0	0	2.48
ΔT (mm)	4	4	4
Consolidation time (sec)	0.0318	0.0456	0.0318
Dwell time (sec)	0.0167	0.0304	0.0167
Total compression time (sec)	0.0485	0.0760	0.0485

a) 畑鐵工所製の38本立て打錠機

b) 畑鐵工所製の18本立て打錠機

c) d3 = 2.48 mm、d1 = 7.7 mm の2段タイプSAS杵[®]

標準杵をセットした商業用生産機 (CP-AP38 と省略する)、標準杵をセットした実験用打錠機 (CP-AP18 と省略する)、また 2 段タイプ SAS 杵®をセットした実験用打錠機 (SP-AP18 と省略する) を使用し、各処方混合粉体 (A-1、A-2、及び A-3) を 5 分間打錠したのちに、スティッキングの有無を目視検査した。処方の詳細は P.58 の Table 13 に示し、打錠結果を Table 10-1 に示す。打錠 5 分後の A-3 混合粉体の錠剤は、いずれの組み合わせでも杵にスティッキングが確認されなかった。CP-AP38 で混合粉体 A-1 または A-2 を 5 分間打錠すると、杵にスティッキングが生じた。しかし、小スケールである CP-AP18 で混合粉体 A-1 または A-2 を 5 分間打錠したのちに杵を確認してもスティッキングは確認されなかった。

次に、SP-AP18 で混合粉体 A-1 または A-2 を 5 分間打錠したのちに杵を確認したところ、スティッキングが確認された。この結果より、2 段タイプ SAS 杵®はスティッキングのスケールアップ再現が可能であることが明らかとなった。

Ching らは、solid fraction が製剤開発及びスケールアップ中の錠剤強度予測に使用できることを提案している [87]。このアプローチは打錠工程のスケールアップ及び技術移転に有用な手法であることから solid fraction の違いについて評価した。Table 10-2 では、混合粉体 A-1、A-2 及び A-3 を CP-AP38、CP-AP18 及び SP-AP18 で製造した錠剤の solid fraction データを示す。CP-AP18 で打錠した錠剤の solid fraction は、SP-AP18 及び CP-AP38 と同じであった。これらのデータからスティッキングの原因は、錠剤の solid fraction の違いが原因ではないと推測した。

Table 10-1 スティッキング発生状況
(*J. Pharm. Sci.* 2018,107, 2144-2151., Table 3 より一部改変)

Press and punch	CP-AP38			SP-AP18			CP-AP18			
	Formulations	A-1	A-2	A-3	A-1	A-2	A-3	A-1	A-2	A-3
Sticking ¹⁾	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-

1) スティッキング評価

“+” スティッキング有り, “-” スティッキング無し

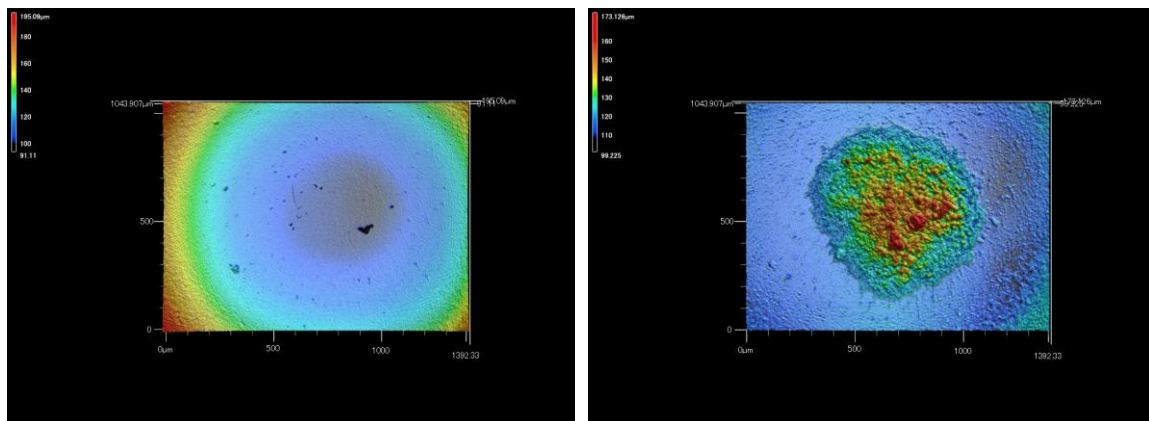
Table 11-2 Solid fraction
(*J. Pharm. Sci.* 2018,107, 2144-2151., Table 3 より一部改変)

Press and punch	CP-AP38			SP-AP18			CP-AP18			
	Formulations	A-1	A-2	A-3	A-1	A-2	A-3	A-1	A-2	A-3
Average (%)	84	85	85	84	85	84	85	84	85	85
St.dev	0.011	0.011	0.009	0.012	0.014	0.008	0.016	0.011	0.010	0.010

(n=5)

第 2 節 杵表面と錠剤表面の関係

前節では、2 段タイプ SAS 杵[®]でスケールアップの際に生じるスティッキング現象を再現させることが可能であること示した。そこでスティッキングの再現性についてさらに調査するため、3D レーザー走査顕微鏡を用いて下杵の表面及び錠剤表面を観察した。Figure 23 は、混合粉体 (A-2) を CP-API18 及び SP-API18 で打錠した後の杵の 3D 画像を示す。Figure 24 は、混合粉体 (A-2) を CP-API18 及び SP-API18 で打錠した錠剤の 3D 画像を示す。これらの画像は 2 段タイプ SAS 杵[®]にスティッキングが発生した状態と、錠剤にスティッキングが発生した状態を示している。画像より、杵のスティッキング状態と錠剤の表面状態に特徴があることが確認された。



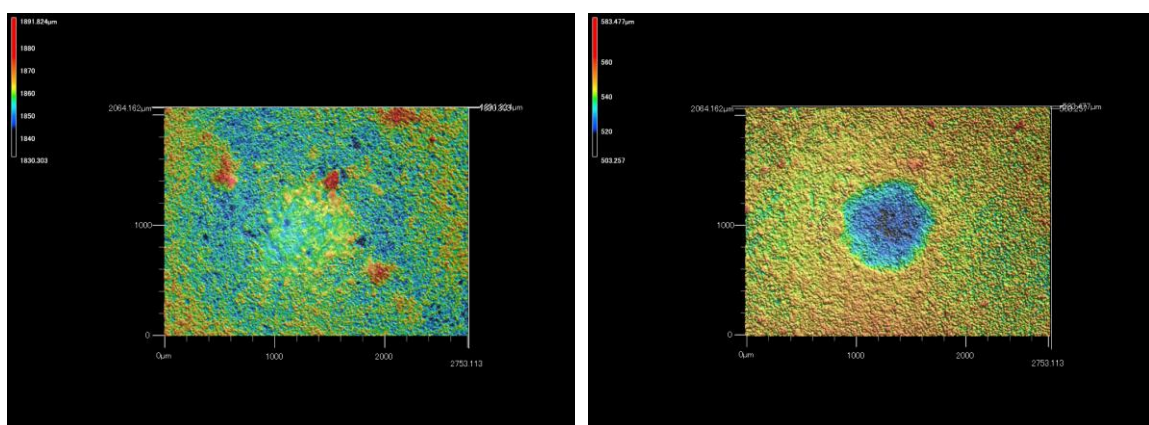
(a)

(b)

Figure 23 CP-API18 及び SP-API18 で処方 A-2 を 5 分間打錠した後の杵表面 3D 画像

(a) ;CP-API18, (b) ;SP-API18

(*J. Pharm. Sci.* 2018,107, 2144-2151., Figure 4)



(a)

(b)

Figure 24 CP-API18 及び SP-API18 で処方 A-2 を 5 分間打錠した後の錠剤表面 3D 画像

(a) ;CP-API18, (b) ;SP-API18

(*J. Pharm. Sci.* 2018,107, 2144-2151., Figure 5)

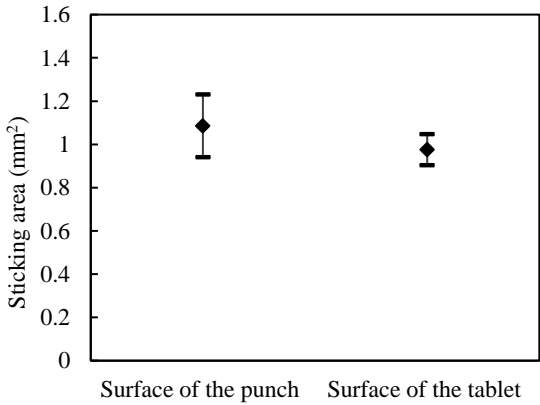
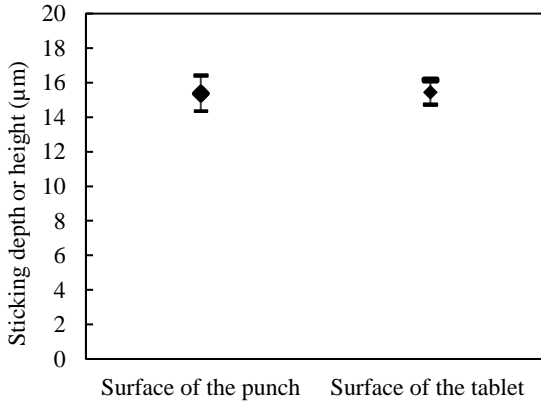
前述の通り、これまでのスティッキング評価では、杵に付着した粉体を流し落とすまたは剥がし落とし、杵表面上の原薬量を測定することによって、スティッキングの程度を評価していた [40,78,83-85]。

その中で Mollereau らはこれまでの手法とは異なり、錠剤を用いてスティッキングを確認する方法を報告している [76]。一方で、錠剤のスティッキングは、3D レーザー走査顕微鏡を用いることで、打錠中でも容易に評価及び定量化できることが本節より示唆された。このためスティッキングの簡易的な測定方法を確立するため、杵及び錠剤の表面状態を測定した。

まず混合粉体 A-2 を SP-AP18 を用いて 5 分間打錠したのち、杵表面及び錠剤表面で観察されたスティッキングを 3D レーザー走査顕微鏡で測定した。Figure 25 は、杵にスティッキングした部分の面積及び錠剤表面のスティッキング部分の面積を示す。この結果より、杵のスティッキング面積と錠剤のスティッキング面積は同様の傾向を示した。

Figure 26 は、杵にスティッキングした粉体部分の高さと錠剤表面のスティッキング深さを示す。この結果より、杵のスティッキング部分の高さ及び錠剤表面上のスティッキング部分の深さは同様の傾向を示した。

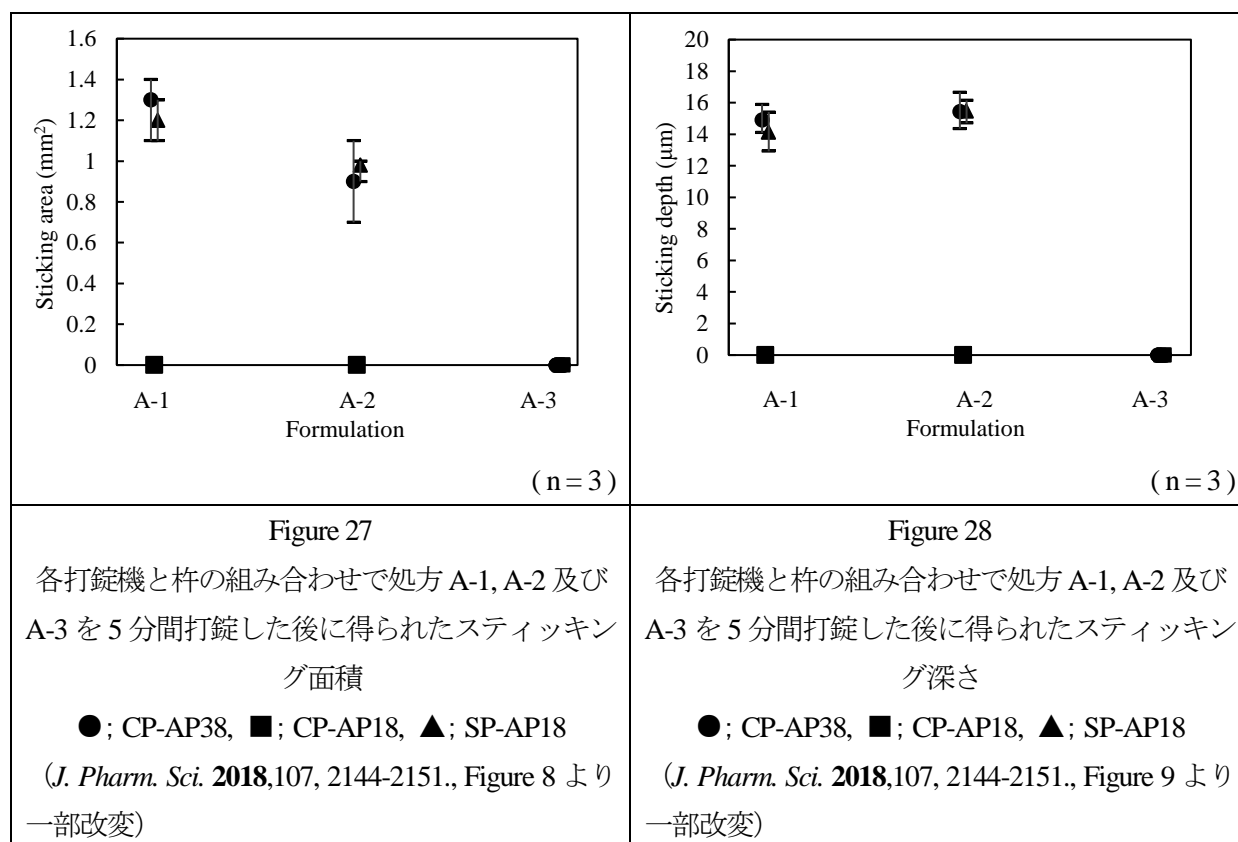
これら結果より、3D レーザー走査顕微鏡を用いることで錠剤スティッキングの深さ及び面積を評価できることが示唆された。すなわち、スティッキング評価は、従来の杵表面を評価するのではなく、錠剤を用いることで打錠中に測定及び数値化出来ることを示唆しており、連続的にスティッキングを評価できることを意味している。

 <p style="text-align: center;">(n = 3)</p>	 <p style="text-align: center;">(n = 3)</p>
<p style="text-align: center;">Figure 25</p> <p>AP-SP18 で処方 A-2 を 5 分間打錠した後の打錠杵及び錠剤表面のスティッキング面積比較 (<i>J. Pharm. Sci.</i> 2018,107, 2144-2151., Figure 7 より一部改変)</p>	<p style="text-align: center;">Figure 26</p> <p>AP-SP18 で処方 A-2 を 5 分間打錠した後の打錠杵及び錠剤表面のスティッキング高さ及び深さ比較 (<i>J. Pharm. Sci.</i> 2018,107, 2144-2151., Figure 6 より一部改変)</p>

第3節 打錠時のスティッキング深さと面積の評価

前節では、混合粉体 A-1、A-2 及び A-3 を CP-AP38、CP-AP18 及び SP-AP18 を用いて打錠した。その結果、混合粉体 A-1 及び A-2 を使用して打錠した CP-AP38 及び SP-AP18 では開始 5 分後にスティッキングを観察できた。また、これらスティッキングは、3D レーザー走査顕微鏡を用いることで、打錠中にスティッキング現象を簡易的に評価及び定量化できることを示した。そこで本節では、実際に打錠した錠剤を測定し、スティッキング面積及び深さの評価を行った。CP-AP38 及び SP-AP18 を用いて打錠した錠剤を 3D レーザー顕微鏡で測定したスティッキング面積の結果を Figure 27 に示す。ステアリン酸マグネシウムの量が増加するにつれ、CP-AP38 及び SP-AP18 を用いて打錠した錠剤のスティッキング面積は小さくなっていった。

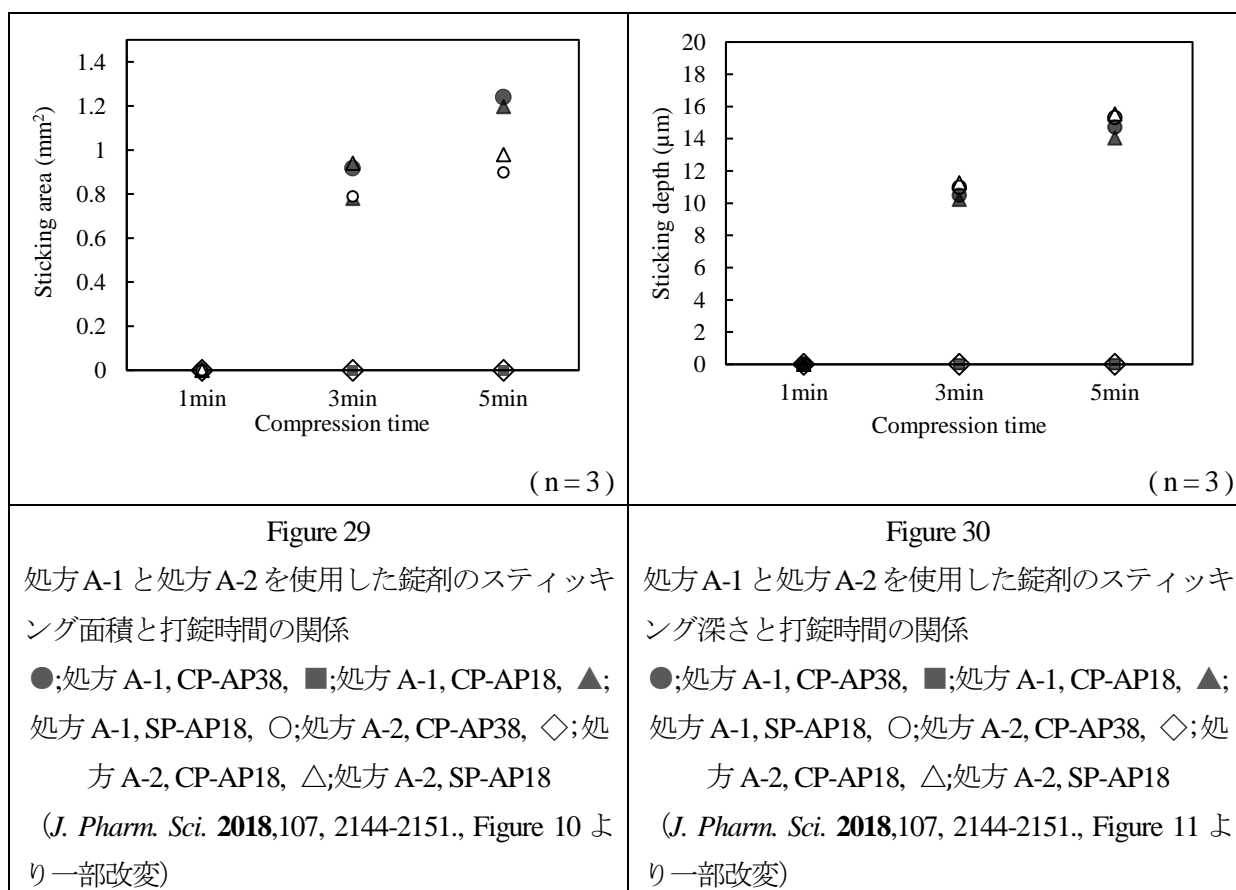
次に CP-AP38 及び SP-AP18 を用いて打錠した錠剤を 3D レーザー顕微鏡で測定したスティッキング深さの結果を Figure 28 に示す。CP-AP38 及び SP-AP18 を用いて打錠した錠剤のスティッキング深さは、ステアリン酸マグネシウムの量が増加するにもかかわらず変化しなかった。(処方の詳細は P.58 の Table 13 参照) また、Figure 27 及び Figure 28 より、CP-AP38 と SP-AP18 で打錠した錠剤の面積と深さの平均値は類似していることを確認できた。



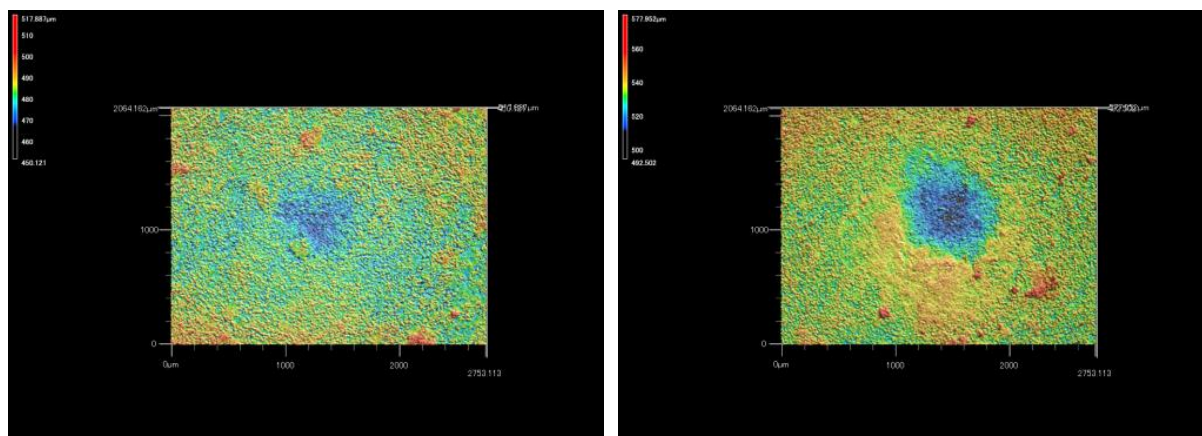
スティッキングは、混合粉体中の滑沢剤の量を増加させることで解消できることが一般的に知られている [88]。スティッキング深さに関する現象に関しては、Paul らが原薬及び賦形剤とパンチとの間の粒子間引力の相互作用を考慮した新しいパンチスティッキングモデルを報告している [85]。この報告では、スティッキングはいくつかのタイプに分けることが出来、この中でタイプ II 型の場合はスティッキングが進むにつれて杵に付着する原薬が蓄積すると言われている。本実験では、実際に錠剤のスティッキング深さがより深くなることが観察されており、これはタイプ II 型であることを示唆している。またこのスティッキングモデルを引用し、ステアリン酸マグネシウム（滑沢剤）量の増加により、製剤 A-2 のスティッキング深さは製剤 A-1 のものよりも浅くなると予測していたが、実際には A-1 と A-2 のスティッキング深さが同一であった。この事象に関しては、スティッキング自体のメカニズム解明としてさらなる検討が必要であると考えている。

第4節 錠剤のスティッキング深さと面積の Process Analytical Technology (PAT) 測定

混合粉体 A-1、A-2 及び A-3 を、CP-AP38、CP-AP18 及び SP-AP18 を用いて錠剤に製し、錠剤のスティッキング面積及び錠剤表面のスティッキング深さを、3D レーザー走査顕微鏡を用いて経時的に測定した。その結果を Figure 29 及び Figure 30 に示す。打錠開始 1 分後は、いずれの条件もスティッキング現象が観察されなかった。また、CP-AP18 を用いた 3 処方のいずれも、打錠開始 5 分でもスティッキングは観察されなかった。一方で A-1 及び A-2 処方を使用して打錠した場合、3 分後に CP-AP38 及び SP-AP18 でスティッキングが観察された。また CP-AP38 及び SP-AP18 を用いて打錠した時、混合粉体 A-1 及び A-2 の両処方で打錠時間が経過するにつれて、スティッキング状態は変動した。



1例として、混合粉体A-1を使用してSP-AP18で打錠した3分及び5分品の錠剤の3D写真をFigure 31に示す。これらの画像は、スティッキング面積及び深さが時間とともに増加していることを示している。



(a) (b)
Figure 31 SP-AP18 を処方 A-1 で打錠した後の錠剤表面 3D 画像
(a) ; 打錠 3 分後, (b) ; 打錠 5 分後
(*J. Pharm. Sci.* **2018**,107, 2144-2151., Figure 12)

しかし、混合粉体 A-1 及び A-2 のスティッキング面積に関しては相違が確認された。混合粉体 A-1 処方では、スティッキング面積が打錠時間と共に増加した。一方で混合粉体 A-2 処方では、スティッキング面積が打錠時間 3 分以降一定になったことが確認された。また CP-AP38 及び SP-AP18 を使用して混合粉体 A-1 処方及び A-2 処方を打錠した場合のスティッキング深さの経時変化はいずれも時間と共に増加し、またスティッキング深さは CP-AP38 及び SP-AP18 で同様の傾向を示した。この CP-AP38 及び SP-AP18 のスティッキング面積及びスティッキング深さについて得られた結果から、3D レーザー走査顕微鏡を用いて錠剤を観察することで混合粉体 A-1 処方と A-2 処方の間に確認された変化を、経時的に再現できていることが示された。またこれらの結果から、実験用打錠機に 2 段タイプ SAS 杵®を装着して打錠すれば、商業生産をシミュレーションできることが明らかとなった。

スティッキングの根本原因は、錠剤表面と杵表面との間の付着力（以下 F_{ad} ）が、錠剤内の凝集結合力（以下 F_{co} ）よりも強いことであると考えられている。この仮説に基づき、Sinka ら [89] は、有限要素法（FEM）を用い、また高山ら [90] は放射光 X 線 CT を用いることで錠剤中の異なる密度分布を示すデータを報告した。これらの報告から本項でのスティッキング傾向は、錠剤上部の低密度の部分で最初にスティッキングが発生し、次いで錠剤上部の周囲に位置する比較的低密度の部分に、スティッキングが広がると推察した。また Paul らは、打錠回数が増加するにつれて、杵表面に付着する粉体の質量はほぼ直線的に上昇し、しだいに質量上昇がなだらかになることを報告している [85]。この粉体付着の挙動は、打錠が進んだ後に最大の粉体付着量に達する。加えて最大の付着量は、原薬の種類によって異なると報告している。また Waimer らは、打錠回数が 150 錠後にスティッキングのバランスが均衡することを報告している [80]。これらの報告は、本実験で観察されたスティッキング量が時間と共に増加し、その後一定になる傾向と類似しており、結果を裏付ける根拠となった。

以上より、3D レーザー走査顕微鏡は、錠剤及び杵の表面上のスティッキングを評価及び定量化するための非常に有効なツールであることを確認した。さらにはこの方法を用いればスティッキングの発生の有無を経時的に評価でき、プロセス分析技術（process analytical technology; PAT）として活用できることが示唆された。

第5節 小括

スティッキングは商業生産へのスケールアップ段階で、頻繁に観察される現象である。この打錠工程におけるスケールアップ時に発生する打錠障害は、実験用打錠機と商業用打錠機の総圧縮時間の差が主な根本原因の1つとして考えられている。

2段タイプ SAS 杵[®]は、実験用打錠機に装着して、商業用打錠機の動圧縮時間と圧縮停滞時間を一致させる有効なツールとして開発された。この2段タイプ SAS 杵[®]を使用することで、商業生産規模へスケールアップした際にスティッキングが発生する可能性のある製剤を、小スケール段階で評価できることが示された。また杵に発生したスティッキングは、これまで実際に付着した粉体量を測定する方法が一般的であったが、3D レーザー走査顕微鏡へ置き換えることが可能となった。加えて、3D レーザー走査顕微鏡を用いて錠剤表面を確認することにより、杵に付着した粉体量を簡易的かつ定量的に確認できることが示された。以上より、商業用打錠機に 3D レーザー走査顕微鏡を設置することで、スティッキング現象をアット・ライン・モニタリングで測定を行うことができ、プロセス分析技術 (PAT) として使用することが示唆された。今後は実際の商業製造で錠剤を定期的にサンプリングし、アット・ラインでスティッキングを確認するための具体的な設備構成やサンプリング方法を検討していく。

また2段タイプ SAS 杵[®]は、工業化研究での商業生産へのスケールアップの総合的な評価方法として有用性が示され、商業生産後の医薬品製造現場での製造スケール変更時や設備変更時の評価としても、医薬品製造全体に貢献すると期待している。

総括

経口投与される固形製剤には、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤等、その目的や用途によって様々な剤形がある。これら剤形の中で、錠剤は服用性や携帯性の改善を目的として開発されてきた最も一般的な剤形の一つとして挙げられる。今日の製剤開発でも錠剤は第一選択肢の剤形として挙げられる場合が多い。

これら製剤開発では、各研究段階や商業生産などで製造スケールが大きく異なる。これら変動は、製品の品質特性を変化させる場合があることが知られている。そのため造粒工程や滑沢混合工程では、多くの研究者がスケールアップに関する様々な検討を重ねてきた。その一方で打錠工程は、これら工程と比較しスケールアップの検討は十分とは言えない状況である。

この打錠工程では、研究開発初期段階では何の打錠トラブルもなかったが、商業生産段階になって錠剤の硬度や錠剤厚さが変動することがある。またキャッピングやスティッキングなど、予測もしない打錠障害が発生することがある。特にキャッピングやスティッキング等の打錠障害を防止するためには打錠機の変更によって打錠条件を最適化するよりも、処方を変更する方が望ましいと考えられている。しかし、製剤研究の後期段階では、すでに臨床試験や安定性試験が進んでおり、処方変更するには生物学的同等性や追加の安定性試験が求められるため選択できない場合が多い。したがって、商業生産段階で打錠障害が発生した場合には、打錠圧を上げて硬度を上げたり、錠剤厚さを薄くするなど対症療法で問題解決していることが多い。また、杵にメッキやコーティングを施して打錠トラブルを改善したりする場合もある。しかし、そのような対応を行うと薬物溶出速度が遅くなったり、杵破損が発生し易くなるといった問題も発生する。したがって、初期の製剤研究段階から商業生産時を想定して処方設計することは重要なことである。このため、本研究ではこの打錠工程のスケールアップに着目し検討を進めてきた。

打錠工程でのスケールアップでは、打錠機の種類及びサイズが変更されることが一般的である。その中で、この変更に伴うスケールアップ課題の主要な原因は、総圧縮時間の違いが起因していると推察される。基本的な打錠機の応力曲線は3つの時間（動圧縮時間、圧縮停滞時間、脱圧縮時間）からなり、その内、実際に粉体を圧縮している総圧縮時間は動圧縮時間と圧縮停滞時間の和で表すことができる。特に実験室レベルでの打錠機のターンテーブル径は商業生産用打錠機の径に比べて小さいため、総圧縮時間は長くなる。

そこで、実験機を用いて打錠する際、商業生産時を考慮した総圧縮時間が得られるように新規形状の杵ヘッド部をデザインした。この杵を SAS 杵[®]と命名した。この SAS 杵[®]を用いて実験機で打錠すると、商業用打錠機で打錠した場合と近似した圧縮時間で打錠することが可能となり、生産スケールで発生する課題を事前に抽出できることが示唆される。

本研究では、動圧縮時間及び圧縮停滞時間の変動と錠剤物性の影響を確認することで SAS 杵[®]を開発するとともに、実験用打錠機を用いた SAS 杵[®]のスケールアップ再現性について検証した。これらの検討結果に基づき、固形製剤の打錠工程におけるスケールアップの予測とその応用について考察した。

第1章：総圧縮時間を商業用打錠機と合わせた SAS 杵[®]の開発と検証

打錠工程のスケールアップでは、実験用打錠機から商業生産用打錠機へとサイズが変更されることが一般的である。このサイズ変更が錠剤物性等に影響する場合があることが知られている。この中で、打錠機の変更は総圧縮時間が変動することが言われており、本章では、この総圧縮時間の変動に着目した。その結果、総圧縮時間を自由に変動させることが可能な杵を開発し、この杵を SAS 杵[®]と命名した。SAS 杵[®]はヘッド部の平坦部分の長さを調整することによって、商業用打錠機の総圧縮時間を実験用打錠機でシミュレーション出来るように設計されている。この SAS 杵[®]と実験用打錠機を用いて実際に物理的特性を評価した。

その結果、錠剤厚さは打錠機の大きさに影響されることが確認された。具体的には、ワルファリンカリウム混合粉体及びラベプラゾールナトリウム混合粉体を用いて商業生産用打錠機と実験用打錠機を用いて製造した錠剤について、錠剤硬度と錠剤厚さの関係性は異なる結果となった。そこで今回開発した SAS 杵[®]を用いて実験用打錠機で製造した錠剤物性を評価すると、商業用打錠機で製造された錠剤物性に近似する結果となった。また新規抗凝固剤混合粉体を商業用打錠機で打錠した際に観察されたキャッピング現象について、SAS 杵[®]を用いた実験用打錠機で打錠した結果、同様にキャッピング現象が確認された。

以上のことから、実験用打錠機と SAS 杵[®]を用いることで、商業生産と同様の総圧縮時間を近似させることが可能となり、スケールアップを予測することが可能であることが示唆された。

第2章：錠剤物性に及ぼす動圧縮時間と圧縮停滞時間の変動の影響ならびに 2 段タイプ SAS 杵[®]の開発

新たに設計された 2 種の SAS 杵[®]は、商業用打錠機の動圧縮時間と圧縮停滞時間を再現できるようにデザインされた杵である。

1 つ目の SAS 杵[®]デザインは、杵ヘッドリムの曲径と杵の平坦部を変動することで、動圧縮時間と圧縮停滞時間を短縮させることが可能となった。この杵は平坦部の長さを一定に維持し、かつ杵と圧縮ローラーの接点を確実に一致させるために「キー溝」を設け、杵の回転を抑制させる設計としていた。このため打錠機の本体の上杵及び下杵のホルダーにキー溝がない場合は、SAS 杵[®]を使用できないという欠点があった。

そこで新たな SAS 杵[®]デザインを設計した。この杵は頂点部に段差を設けるデザインであり、段差高さ及び杵の平坦部の長さは、動圧縮時間及び圧縮停滞時間が短縮されるように設計されている。また 2 段タイプ SAS 杵[®]のデザインは、圧縮停滞時間に影響する杵の平坦部を杵頂点の同心円状に配置しているため杵の回転による長さ変動が解決され、かつ杵と圧縮ローラーの接点は固定不要となった。このため標準杵のようにキー溝が必要なく、実験用打錠機を選ぶことなく使用できる。この 2 段タイプ SAS 杵[®]は、標準杵を用いた商業用生産機と標準杵を用いた実験用打錠機で製された錠剤に錠剤厚さ等の物性の違いを再現することが可能であることを示した。

以上より、段差を有する 2 段タイプ SAS 杵[®]は実験用打錠機を用い、商業用生産機の動圧縮時間と圧縮停滞時間の再現が可能であることが示された。

第3章：2段タイプ SAS 杵[®]を利用したスティッキングの再現と評価方法の開発

スティッキングは商業生産へのスケールアップ段階で、頻繁に観察される現象である。この打錠工程におけるスケールアップ時に発生する打錠障害は、実験用打錠機と商業用打錠機の総圧縮時間の差が主な根本原因の1つとして考えられている。

2段タイプ SAS 杵[®]は、実験用打錠機に装着して、商業用打錠機の動圧縮時間と圧縮停滞時間を一致させる有効なツールとして開発された。この2段タイプ SAS 杵[®]を使用することで、商業生産規模へスケールアップした際にスティッキングが発生する可能性のある製剤を、小スケール段階で評価できることが示された。また杵に発生したスティッキングは、これまで実際に付着した粉体量を測定する方法が一般的であったが、3D レーザー走査顕微鏡へ置き換えることができた。加えて、3D レーザー走査顕微鏡を用いて錠剤表面を確認することにより、杵に付着した粉体量を簡易かつ定量的に確認できることが示された。以上より、商業用打錠機に3D レーザー走査顕微鏡を設置することで、スティッキング現象をアット・ライン・モニタリングで測定を行うことができ、プロセス分析技術（process analytical technology; PAT）として使用することができることが示唆された。

また、2段タイプ SAS 杵[®]は工業化研究での商業生産へのスケールアップの総合的な評価方法として有用性が示され、商業生産後の医薬品製造現場での製造スケール変更時や設備変更時の評価として、医薬品製造全体に貢献すると期待している。

謝辞

本論文をまとめるにあたり、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました京都薬科大学大学院 薬剤学分野 山本昌教授に深甚なる感謝の意を表します。学位論文の提出の際には、ご多忙にも関わらず、御配慮を賜りましたことを心より感謝申し上げます。

学位論文審査において、終始有益なる御助言と御校閲を賜りました京都薬科大学大学院 薬品分析学分野 北出達也教授、並びに京都薬科大学大学院 薬品物理化学分野 斎藤博幸教授に深く感謝の意を表します。

本論文提出の機会を与えてくださり、終始御激励、御指導とご支援を賜りましたエーザイ株式会社 DI+ユニット 製剤 Gr 長 青木茂博士に心より感謝いたします。

本論文の完成に至るまで、終始有益なる御指導とご助言を賜りましたエーザイ株式会社 EDCS ニューロロジーDCU プレジデント (兼) 川島工場長 田村和彦氏、PST 製剤研究部 部長 木村進博士、PST 製剤研究部 3Gr 長 鶴飼宏治氏、DI+ユニット プレジデント 小島史靖氏、経口剤製造部 部長 大山秀樹氏、DI+ユニット 柳楽慎介博士、DI+ユニット 磯崎英樹氏、DI+ユニット David Keller 氏、衛材遼寧製薬有限公司 本溪工場 内山純平博士、ならびにDI+ユニット 大和恵介氏に心より厚く御礼申し上げます。

研究遂行中及び論文執筆中に公私にわたり様々な場面でお世話になりましたエーザイ株式会社 PST 製剤研究部及びDI+ユニットの皆様をはじめとする多くの方々に感謝致します。

SAS 杵®に関して、貴重な御助言を頂きましたモリマシナリー株式会社様に感謝の意を表します。

実験の部

第 1 章に関する実験

1-1. 実験材料

ワルファリンカリウム混合粉体、ラベプラゾールナトリウム混合粉体、及び新規抗凝固剤混合粉体はエーザイ株式会社川島工場（Gifu, Japan）及びエーザイ株式会社美里工場（現在、武州製薬、美里工場）（Saitama, Japan）から入手した。

ワルファリンカリウム混合粉体は、1 mg のワルファリンカリウムと賦形剤を含んだ 1 錠 144 mg の錠剤となる混合品である。ラベプラゾールナトリウム混合粉体は、10 mg のラベプラゾールナトリウムと賦形剤を含んだ 1 錠 120 mg の錠剤となる混合品である。新規抗凝固剤混合粉体は、100 mg の新規抗凝固剤成分と賦形剤を含んだ 1 錠 300 mg の錠剤となる混合品である。何れの混合粉体も、造粒は湿式造粒法で製され滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを含有している。

1-2. 打錠操作

使用した打錠機は Table 12 の通りである。ワルファリンカリウム混合粉体の錠剤形状は平錠であり、直径 7.5 mm, 質量 144 mg で様々な打錠圧力条件で打錠した。ラベプラゾールナトリウム混合粉体の錠剤形状は R 錠であり、直径 6.5 mm, 質量 120 mg で様々な打錠圧力条件で打錠した。新規抗凝固剤混合粉体の錠剤形状は R 錠であり、直径 9.5 mm, 質量 300 mg で様々な打錠圧力条件で打錠した。何れの粉体についても、打錠中に電子天秤を用いて錠剤質量を定期的に測定し、ターゲット質量 ± 1 mg に制御した。

Table 12 使用設備と粉体の一覧

種類	使用粉体	メーカー	杵本数
実験用打錠機	ワルファリンカリウム混合粉体 ラベプラゾールナトリウム混合粉体 新規抗凝固剤混合粉体	Hata Iron Works Company, Ltd., Kyoto, Japan	15 本
商業生産用 打錠機	ワルファリンカリウム混合粉体	Hata Iron Works Company, Ltd.,	38 本
	ラベプラゾールナトリウム混合粉体	Hata Iron Works Company, Ltd.,	45 本
	新規抗凝固剤混合粉体	Fette P1200, Fette Compacting GmbH, Schwarzenbek, Germany	20 本

1-3. 杵の作製

標準杵及びSAS杵®(Mark IIタイプ、Internationalタイプ)は、モリマシナリー株式会社(Okayama, Japan)へ依頼して作製した。杵は、ニッケルクロムモリブデン鋼を使用した。SAS杵®は、熱処理前に大杵のデザインを旋盤で加工した。その後熱加工処理され、コンピュータ制御の切削機で精密に加工した。

1-4. 錠剤の物理的特性(硬度)

錠剤硬度は、木屋式硬度計(KHT-20、藤原製作所, Japan)を用いて測定した。錠剤20錠を個々に測定し、平均値を算出した。

1-5. 錠剤の物理的特性(厚さ)

錠剤厚さは、マイクロメーター(ID-C125XB、株式会社ミットヨ, Japan)を用いて測定した。錠剤20錠を個々に測定し、平均値を算出した。

1-6. 錠剤の物理的特性(質量)

錠剤質量は、電子秤(XA analytical balance; Mettler Toledo, Tokyo, Japan)を用いて測定した。錠剤10錠を個々に測定し、平均値を算出した。

1-7. 錠剤の物理的特性(キャッピング)

20錠を高さ2 mの高さから大理石の上に落下させた。繰り返し10回試験を行った後、すべての錠剤の外観を検査した。外観はキャッピング、チップングやクラックなどの変化を確認し、落下試験は繰り返し3回行った。

第2章に関する実験

2-1. 実験材料

ワルファリンカリウム混合粉体は、エーザイ株式会社川島工場（Gifu, Japan）の商業生産品から入手した。混合粉体は、1 mg のワルファリンカリウムと賦形剤を含んだ1錠 144 mg の錠剤となる混合品である。造粒は湿式造粒法で製され、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを含有している。

2-2. 打錠操作

混合粉体は様々な打錠圧力で打錠した。使用した打錠機は Table 13 の通りである。錠剤の形状は平錠であり、直径 7.5 mm, 質量 144 mg で様々な打錠圧力条件で打錠した。打錠中に電子天秤を用いて錠剤質量を定期的に測定し、ターゲット質量 ± 1 mg に制御した。

Table 13 使用設備一覧

種類	メーカー	杵本数
実験用打錠機	Hata Iron Works Company, Ltd., Kyoto, Japan	15 本
	Kikusui Seisakusho Ltd., Kyoto, Japan	15 本
商業生産用打錠機	Hata Iron Works Company, Ltd.,	38 本
		45 本
	Kikusui Seisakusho Ltd.,	45 本

2-3. 杵の作製

標準杵及び SAS 杵[®] (Mark II タイプ、International タイプ) は、モリマシナリー株式会社 (Okayama, Japan) へ依頼し作製した。杵は、ニッケルクロムモリブデン鋼を使用した。SAS 杵[®]は、熱処理前に大杵のデザインを旋盤で加工した。その後熱加工処理され、コンピュータ制御の切削機で精密に加工した。

2-4. 錠剤の物理的特性（硬度）

錠剤硬度は、木屋式硬度計（KHT-20, 藤原製作所, Japan）を用いて測定した。測定は、n = 20 で実施し、平均値を算出した。

2-5. 錠剤の物理的特性（直径・厚さ）

錠剤厚さは、マイクロメーター（ID-C125XB, 株式会社ミットヨ, Japan）を用いて測定した。錠剤 20 錠を個々に測定し、平均値を算出した。

2-6. 錠剤の物理的特性（質量）

錠剤質量は、電子秤（XA analytical balance; Mettler Toledo, Tokyo, Japan）を用いて測定した。錠剤 10 錠を個々に測定し、平均値を算出した。

2-7. 錠剤の物理的特性（Solid fraction）

Solid fraction は以下の式で算出した。混合粉体の真密度 (True density) は、乾式自動密度計 (Shimadzu, Kyoto, Japan) を用いて測定した。

W は錠剤質量 (g)、 ρ は混合粉体の真密度 (g/cm^3)、D は錠剤直径 (cm)、H は錠剤厚さ (cm) である。測定は、n = 5 で実施し、平均値を算出した。

$$\text{Solid fraction (\%)} = 400W / (\rho\pi D^2H) \quad \dots \text{式 9}$$

第3章に関する実験

3-1. 実験材料

ドネペジル塩酸塩は、モデル原薬としてエーザイ株式会社鹿島事業所 (Ibaraki, Japan) から入手した。ヒドロキシプロピルセルロースは日本曹達株式会社 (Tokyo, Japan) から購入した。乳糖はDMV (Goch, Germany) から購入した。トウモロコシデンプン (コーンスターチ) は、日本食品化工株式会社 (Tokyo, Japan) から購入した。結晶セルロース (セオラス PH-102) は、旭化成株式会社 (Tokyo, Japan) から購入した。ステアリン酸マグネシウムは、Taihei Chemical (Tokyo, Japan) から購入した。

3-2. 混合操作

ドネペジル塩酸塩を用いた3処方の処方割合を Table 14 に示す。

これら混合粉体の処方方は、乳糖とステアリン酸マグネシウム量が異なる。具体的には、乳糖を減量する代わりに、ステアリン酸マグネシウムを増量して総質量を一定にした処方である。すべての処方において、混合スケールは 1000 g である。混合操作は、水平回転容器型混合機である 50 L タンブラー混合機 (TM-50, Showa Kagakukikai Kosakusho Co., Ltd., Japan) を用いた。混合機にドネペジル塩酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖、コーンスターチ及び結晶セルロースを投入し、回転速度 20 rpm で 10 分間混合した。引き続き滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムを添加し、回転速度 20 rpm で 5 分間の滑沢混合を実施した。

Table 14 A-1, A-2, A-3 の処方割合一覧 (%)
(*J. Pharm. Sci.* **2018**,107, 2144-2151., Table 1 より一部改変)

	Lubricated formulation A-1	Lubricated formulation A-2	Lubricated formulation A-3
ドネペジル塩酸塩	3.70	3.70	3.70
ヒドロキシプロピルセルロース	2.22	2.22	2.22
乳糖	68.07	68.03	68.00
コーンスターチ	14.81	14.81	14.81
結晶セルロース	11.11	11.11	11.11
ステアリン酸マグネシウム	0.08	0.12	0.15
合計 (%)	100.00	100.00	100.00

3-3. 打錠操作

各処方混合粉体は、Table 15 の打錠機を用いて打錠した。錠剤はR錠の直径6.5 mm、質量145 mgであり、いずれの打錠機でも打錠圧力12 kN、打錠機回転速度40 rpmで打錠した。打錠中に電子天秤を用いて錠剤質量を定期的に測定し、ターゲット質量 ± 1 mgに制御した。同一打錠機及び打錠杵を用いて異なる処方の混合粉体を打錠する場合は、打錠機及び打錠杵をエタノールで注意深く清掃し、清掃後は室温で十分乾燥させた。

Table 15 使用設備一覧

種類	メーカー	杵本数
実験用打錠機	Hata Iron Works Company, Ltd., Kyoto, Japan	18本
商業生産用打錠機	Hata Iron Works Company, Ltd.,	38本

3-4. 杵の作製

標準杵及びSAS杵[®] (Mark IIタイプ、Internationalタイプ)は、モリマシナリー株式会社 (Okayama, Japan)へ依頼し作製した。杵は、ニッケルクロムモリブデン鋼を使用した。SAS杵[®]は、熱処理前に大杵のデザインを旋盤で加工した。その後熱加工処理され、コンピュータ制御の切削機で精密に加工した。2段タイプSAS杵[®]は、標準杵を用いた商業生産用打錠機の動圧縮時間及び圧縮停滞時間を模したデザインで作製した。圧縮時間及び圧縮停滞時間の計算式は、第2章の算出式を用いた。

3-5. 錠剤の物理的特性 (直径・厚さ)

錠剤厚さは、マイクロメーター (ID-C125XB, 株式会社ミットヨ, Japan)を用いて測定した。錠剤10錠を個々に測定し、平均値を算出した。

3-6. 錠剤の物理的特性 (質量)

錠剤質量は、電子秤 (XA analytical balance; Mettler Toledo, Tokyo, Japan)を用いて測定した。錠剤10錠を個々に測定し、平均値を算出した。

3-7. 粉体の物理的特性 (Solid fraction)

Solid fraction は以下に従い算出した [91]。混合粉体の真密度 (True density) は、乾式自動密度計 (Shimadzu, Kyoto, Japan) を用いて測定した。5錠を個々に測定し、平均値を算出した。

Tablet density は、式 10 に従い錠剤質量 (Tablet weight) を tablet volume で除することで算出した。

$$\text{Tablet density} = \text{Tablet weight} / \text{Tablet volume} \quad \dots \text{式 10}$$

Tablet volume は、式 11 に従い算出した。h は錠剤 R 部の高さ、a は錠剤の半径、T は錠剤の厚さである。

$$\text{Tablet volume} = 1/3\pi h (3a^2 \times h^2) + \pi a^2 (T-2h) \quad \dots \text{式 11}$$

$$\text{Solid fraction} = \text{Tablet density} / \text{True density} \quad \dots \text{式 12}$$

3-8. 杵表面とタブレット表面の評価方法

スティッキングした杵の表面及び錠剤表面を、3D レーザー走査顕微鏡 (VK-X120/130; KEYENCE CORPORATION, Japan) で観察した。本顕微鏡で杵を測定するため、Figure 32 のように矢印 (↓) 部分を改造し延長した。

スティッキングデータは分析ソフトウェア (VK-H1XA, KEYENCE CORPORATION, Japan) を使用して分析を自動で行った。測定方法は以下の通りである。

杵及び錠剤の表面は自動的にスキャンされる (Figure 33-a)。杵及び錠剤の表面は sphere surface processing analysis tools で処理し (Figure 33-b)、その後の画像は 5×5 ピクセルでノイズを除去した (Figure 33-c)。

スティッキング面積はこれら画像から測定した。スティッキング深さは、スティッキング部分とスティッキングしていない部分の平均段差の差をスティッキング深さと定義した。杵は 3 本、錠剤は 3 錠を個々に測定し、平均値を算出した。



Figure 32

(*J. Pharm. Sci.* **2018**,107, 2144-2151., Figure 2)

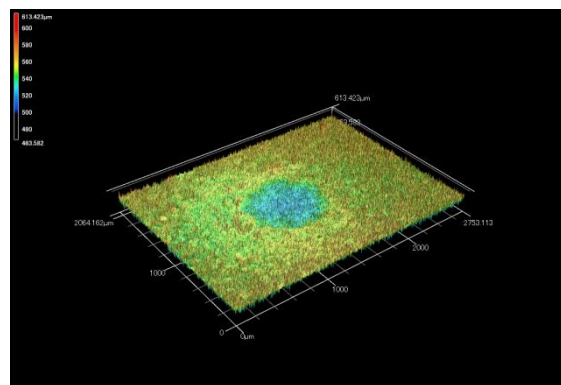


Figure 33-b

(*J. Pharm. Sci.* **2018**,107, 2144-2151., Figure 3)

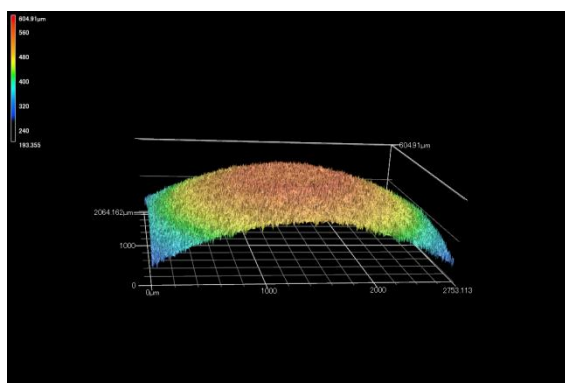


Figure 33-a

(*J. Pharm. Sci.* **2018**,107, 2144-2151., Figure 3)

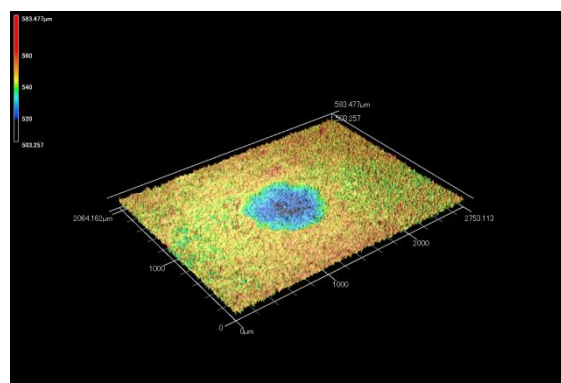


Figure 33-c

(*J. Pharm. Sci.* **2018**,107, 2144-2151., Figure 3)

論文目録

本研究成果は、以下の学術雑誌に公表した。

- 1) Shigeru Aoki, Jumpei Uchiyama, Manabu Ito.
Development of new shaped punch to predict scale-up issue in tableting process. *J. Pharm. Sci.* **2014**,103, 235-240. [第1章]
- 2) Shigeru Aoki, Jumpei Uchiyama, Manabu Ito.
Development of new punch shape to replicate scale-up issues in laboratory tablet press II: a new design of punch head to emulate consolidation and dwell times in commercial tablet press. *J. Pharm. Sci.* **2014**,103, 1921-1927. [第2章]
- 3) Manabu Ito, Shigeru Aoki, Jumpei Uchiyama, Keisuke Yamato
Development of a new punch head shape to replicate scale-up issues on a laboratory tablet press III: replicating sticking phenomenon using the SAS punch and evaluation by checking the tablet surface using 3-D laser scanning microscope. *J. Pharm. Sci.* **2018**,107, 2144-2151. [第3章]

なお、本研究成果における学会発表は、以下のとおりである。

- 1) 伊藤学、青木茂、大和恵介、内山純平
打錠のスケールアップ時に発生するスティッキングを予測する方策 製剤と粒子設計シンポジウム 第22年会 (長野、**2016**年)

参考文献

- 1) Kitamori, N. Wet Granulation. *Pharm Tech Japan*. **2004**, 20, 69-74.
- 2) Agrawal, R., and Naveen, Y. Pharmaceutical processing—A review on wet granulation technology. *Int. J. Pharm. Front. Res*. **2011**, 1, 65-83.
- 3) Tousey, Michael D. "The granulation process 101." *Pharm Tech*. **2013**, 8-13.
- 4) Kitamori, N. Lubricant Mixing. *Pharm Tech Japan*. **2004**, 20, 889-895.
- 5) Kitamori, N. Compression of tablets. *Pharm Tech Japan*. **2004**, 20, 477-484.
- 6) Faure, A., York, P., and Rowe, R. C. Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. **2001**, 52, 269-277.
- 7) Aikawa, S., Fujita, N., Myojo, H., Hayashi, T., and Tanino, T. Scale-up studies on high shear wet granulation process from mini-scale to commercial scale. *Chem. Pharm. Bull*. **2008**, 56, 1431-1435.
- 8) Kitamori, N. Hardness of tablets. *Pharm Tech Japan*. **2004**, 19, 2069-2075
- 9) Kitamori, N. Disintegration of tablets. *Pharm Tech Japan*. **2003**, 19, 2299-2305.
- 10) Kitamori, N. Dissolution of Drug from tablets. *Pharm Tech Japan*. **2004**, 20, 1659-1667.
- 11) Lindberg, N. O., Leander, L., and Reenstierna, B. Instrumentation of a Kenwood major domestic-type mixer for studies of granulation. *Drug Dev. Indust. Pharm*. **1982**, 8, 775-782.
- 12) Shikata, F., Kimura, S., Hattori, Y., and Otsuka, M. Application of near-infrared spectroscopy to optimize dissolution profiles of tablets according to the granulation mechanism. *Drug Dev. Indust. Pharm*. **2018**, 44, 713-722.
- 13) Uchiyama, J., Aoki, S., and Uemoto, Y. New approach to evaluate the lubrication process in various granule filling levels and rotating mixer sizes using a thermal effusivity sensor. *Chem. Pharm. Bull*. **2015**, 63, 164-179.

- 14) Kushner IV, J., and Moore, F. Scale-up model describing the impact of lubrication on tablet tensile strength. *Int. J. Pharm.* **2010**, 399, 19-30.
- 15) Katikaneni, P. R., Upadrashta, S. M., Rowlings, C. E., Neau, S. H., and Hileman, G. A. Consolidation of ethylcellulose: effect of particle size, press speed, and lubricants. *Int. J. Pharm.* **1995**, 117, 13-21.
- 16) Cespi, M., Bonacucina, G., Casettari, L., Ronchi, S., and Palmieri, G. F. Effect of temperature increase during the tableting of pharmaceutical materials. *Int. J. Pharm.* **2013**, 448, 320-326.
- 17) Palmieri, G. F., Joiris, E., Bonacucina, G., Cespi, M., and Mercuri, A. Differences between eccentric and rotary tablet machines in the evaluation of powder densification behaviour. *Int. J. Pharm.* **2005**, 298, 164-175.
- 18) Kitamori, N. Evaluation of Capping. *Pharm Tech Japan.* **2004**, 20, 1387-1394.
- 19) Sagawa, Y. Fundamental Knowledge of Pharmaceutical Procedures ⑰ Overview of tableting : the first half. *Pharm Tech Japan.* **2001**, 17, 55-82
- 20) Belič, A., Škrjanc, I., Božič, D. Z., Karba, R., and Vrečer, F. Minimisation of the capping tendency by tableting process optimisation with the application of artificial neural networks and fuzzy models. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, 73, 172-178.
- 21) Abdel-Hamid, S., and Betz, G. Study of radial die-wall pressure changes during pharmaceutical powder compaction. *Drug Dev. Indust. Pharm.* **2011**, 37, 387-395.
- 22) Abdel-Hamid, S., Koziolk, M., and Betz, G. Study of radial die-wall pressure during high speed tableting: effect of formulation variables. *Drug Dev. Indust. Pharm.* **2012**, 38, 623-634.
- 23) Akseli, I., Ladyzhynsky, N., Katz, J., and He, X. Development of predictive tools to assess capping tendency of tablet formulations. *Powder technol.* **2013**, 236, 139-148.
- 24) Yamamura, T., Ohta, T., Taira, T., Ogawa, Y., Sakai, Y., Moribe, K., and Yamamoto, K. Effects of automated external lubrication on tablet properties and the stability of eprazinone hydrochloride. *Int. J. Pharm.* **2009**, 370, 1-7.
- 25) Doelker, E., and Massuelle, D. Benefits of die-wall instrumentation for research and development in tableting. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2004**, 58, 427-444.

- 26) 神保元二、浅川貞雄、曾我尚人. 粉体充てん層の引張強度による付着力の測定. *材料* **1968**, 17, 540-544.
- 27) 大塚昭信. 医薬粉体の付着凝集性と関連現象. *薬学雑誌* **1998**, 118, 127-142.
- 28) Matsuda, Y., Minamida, Y., and Hayashi, S. I. Comparative evaluation of tablet lubricants: effect of application method on tablet hardness and ejectability after compression. *J. Pharm. Sci.* **1976**, 65, 1155-1160.
- 29) Wang, J., Wen, H., and Desai, D. Lubrication in tablet formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2010**, 75, 1-15.
- 30) Ragnarsson, G., Hölzer, A. W., and Sjögren, J. The influence of mixing time and colloidal silica on the lubricating properties of magnesium stearate. *Int. J. Pharm.* **1979**, 3, 127-131.
- 31) Strickland Jr, W. A., Nelson, E., Busse, L. W., and Higuchi, T. The physics of tablet compression IX. Fundamental aspects of tablet lubrication. *J. Amer. Pharm. Associat.* **1956**, 45, 51-55.
- 32) Van der Voort Maarschalk, K., Vromans, H., Groenendijk, W., Bolhuis, G. K., and Lerk, C. F. Effect of water on deformation and bonding of pregelatinized starch compacts. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **1997**, 44, 253-260.
- 33) Wu, C. Y., Hancock, B. C., Mills, A., Bentham, A. C., Best, S. M., and Elliott, J. A. Numerical and experimental investigation of capping mechanisms during pharmaceutical tablet compaction. *Powder technol.* **2008**, 181, 121-129.
- 34) Jarosz, P. J., and Parrott, E. L. Factors influencing axial and radial tensile strengths of tablets. *J. Pharm. Sci.* **1982**, 71, 607-614.
- 35) Nakamura, H., Sugino, Y., and Watano, S. In-die evaluation of capping tendency of pharmaceutical tablets using force-displacement curve and stress relaxation parameter. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, 60, 772-777.
- 36) Sugimori, K. I., and Kawashima, Y. A new practical index to predict capping occurring during the tableting process. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **1997**, 44, 323-326.
- 37) Sugimori, K. I., Mori, S., and Kawashima, Y. Introduction of new index for the prediction of capping tendency of tablets. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 458-462.

- 38) Kuppaswamy, R., Anderson, S. R., Augsburger, L. L., and Hoag, S. W. Estimation of capping incidence by indentation fracture tests. *AAPS Pharm Sci.* **2001**, 3, 54.
- 39) Fassihi, A. R., and Parker, M. S. Formulation effects on capping tendencies. *Int. J. Pharm.* **1986**, 31, 271-273.
- 40) Roberts, M., Ford, J. L., MacLeod, G. S., Fell, J. T., Smith, G. W., and Rowe, P. H. Effects of surface roughness and chrome plating of punch tips on the sticking tendencies of model ibuprofen formulations. *J. Pharm. Pharmacol.* **2003**, 55, 1223-1228.
- 41) Cunha, L., Andritschky, M., Rebouta, L., and Silva, R. Corrosion of TiN, (TiAl)N and CrN hard coatings produced by magnetron sputtering. *Thin Solid Films.* **1998**, 317, 351-355.
- 42) Stoiber, M., Panzenböck, M., Mitterer, C., and Lugmair, C. Fatigue properties of Ti-based hard coatings deposited onto tool steels. *Surf. Coat. Technol.* **2001**, 142, 117-124.
- 43) Dörfel, I., Österle, W., Urban, I., and Bouzy, E. Microstructural characterization of binary and ternary hard coating systems for wear protection. Part I: PVD coatings. *Surf. Coat. Technol.* **1999**, 111, 199-209.
- 44) 関根準三. スティックングを防止する打錠杵の検討. *製剤機械技術研究会誌* **2010**, 19, 179-184.
- 45) 植村俊信、澤口一男、武谷智章、小池幸夫、小林利安、市川秀喜、福森義信、水島裕. ナシ地表面を有する新規な MH 処理杵の耐スティッキング特性. *製剤機械技術研究会誌* **2007**, 16, 14-20.
- 46) He, X., Lunday, K. A., Li, L. C., and Sacchetti, M. J. Formulation development and process scale up of a high shear wet granulation formulation containing a poorly wettable drug. *J. Pharm. Sci.* **2008**, 97, 5274-5289.
- 47) Ruegger, C. E., and Çelik, M. The influence of varying precompaction and main compaction profile parameters on the mechanical strength of compacts. *Pharm. Dev. Technol.* **2000**, 5, 495-505.
- 48) Oneda, Y., Kubota, M., Kitamyra, N., Fujita, K., Suzuki, H. Development of external lubrication system for tableting and its application a wide field of industry. *J. Jpn. Soc. Pharm. Mach. Eng.* **2009**, 18, 5-17.
- 49) 山村尚弘. 外部滑沢法による錠剤中の主薬安定性および滑沢剤分布の評価. *薬剤学* **2011**, 71, 223-227.

- 50) Kamiya, T., Kondo, H., Hiroma, H., Nakajima, S., Watanabe, M., Yamashita, K., Sako, K., Uemura, M., and Hashizume, T. Development of the novel functional in-line lubrication system and applications for pharmaceutical industry. *J. Soc. Powder Technol. Japan*. **2012**, 49, 889-895.
- 51) Mazel, V., Busignies, V., Diarra, H., and Tchoreloff, P. On the links between elastic constants and effective elastic behavior of pharmaceutical compacts: importance of poisson's ratio and use of bulk modulus. *J. Pharm. Sci.* **2013**, 102, 4009-4014.
- 52) Garr, J. S. M., and Rubinstein, M. H. An investigation into the capping of paracetamol at increasing speeds of compression. *Int. J. Pharm.* **1991**, 72, 117-122.
- 53) Ruegger, C. E., and Çelick, M. The effect of compression and decompression speed on the mechanical strength of compacts. *Pharm. Dev. Technol.* **2000**, 5, 485-494.
- 54) Van der Voort Maarschalk, K., Vromans, H., Groenendijk, W., Bolhuis, G. K., and Lerk, C. F. Effect of water on deformation and bonding of pregelatinized starch compacts. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **1997**, 44, 253-260.
- 55) Belič, A., Škrjanc, I., Božič, D. Z., and Vrečer, F. Tableting process optimisation with the application of fuzzy models. *Int. J. Pharm.* **2010**, 389, 86-93.
- 56) Roberts, M., Ehtezazi, T., Compernelle, A., and Amin, K. The effect of spray drying on the compaction properties of hypromellose acetate succinate. *Drug Dev. Indust. Pharm.* **2011**, 37, 268-273.
- 57) Michaut, F., Busignies, V., Fouquereau, C., De Barochez, B. H., Leclerc, B., and Tchoreloff, P. Evaluation of a rotary tablet press simulator as a tool for the characterization of compaction properties of pharmaceutical products. *J. Pharm. Sci.* **2010**, 99, 2874-2885.
- 58) Narang, A. S., Rao, V. M., Guo, H., Lu, J., and Desai, D. S. Effect of force feeder on tablet strength during compression. *Int. J. Pharm.* **2010**, 401, 7-15.
- 59) Leitritz, M., Krumme, M., and Schmidt, P. C. Force - time curves of a rotary tablet press. Interpretation of the compressibility of a modified starch containing various amounts of moisture. *J. Pharm. Pharmacol.* **1996**, 48, 456-462.
- 60) Rippie, E. G., and Danielson, D. W. Viscoelastic stress/strain behavior of pharmaceutical tablets: analysis during unloading and postcompression periods. *J. Pharm. Sci.* **1981**, 70, 476-482.

- 61) Kataoka, K. Experiences to be notified regarding tableting process, *Y 薬剂学* **2008**, 68, 435-440.
- 62) Armstrong, N. A. Time-dependent factors involved in powder compression and tablet manufacture. *Int. J. Pharm.* **1989**, 49, 1-13.
- 63) Maekawa, H., Sakamoto, T., and Sato, F. Studies on manufacture of compressed tablets. I. Relationship between compression mechanism and hardness of tablet. *薬剂学* **1961**, 21, 155-158.
- 64) Akande, O. F., Ford, J. L., Rowe, P. H., and Rubinstein, M. H. The effects of lag - time and dwell - time on the compaction properties of 1: 1 paracetamol/microcrystalline cellulose tablets prepared by pre - compression and main compression. *J. Pharm. Pharmacol.* **1998**, 50, 19-28.
- 65) Ishino, R., Yoshino, H., Hirakawa, Y., and Noda, K. Influence of tableting speed on compactibility and compressibility of two direct compressible powders under high speed compression. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 1987-1992.
- 66) Higgins, T. M. Punch for a tableting process, *UK patent*. **2010**, GB2466963A.
- 67) 前川秀幸、坂元照男. 多段圧縮錠剤機の開発. *粉体工学研究会誌* **1973**, 10, 570-579.
- 68) Anbalagan, P., Sarkar, S., Liew, C. V., and Heng, P. W. Influence of the punch head design on the physical quality of tablets produced in a rotary press. *J. Pharm. Sci.* **2017**, 106, 356-365.
- 69) Kitamori, N. Introduction to formulation development for tablets. *Pharm Tech Japan.* **2003**, 19, 1871-1876.
- 70) Au, Y. J., Eissa, S., and Jones, B. E. Receiver operating characteristic analysis for the selection of threshold values for detection of capping in powder compression. *Ultrasonics.* **2004**, 42, 149-153.
- 71) Toyoshima, K., Yasumura, M., Ohnishi, N., and Ueda, Y. Quantitative evaluation of tablet sticking by surface roughness measurement. *Int. J. Pharm.* **1988**, 46, 211-215.
- 72) Aoki, S., and Danjo, K. Effect of tableting conditions on the sticking of tablet using ibuprofen. *薬学雑誌* **1998**, 118, 511-518.
- 73) Abdel-Hamid, S., and Betz, G. A novel tool for the prediction of tablet sticking during high speed compaction. *Pharm. Dev. Technol.* **2012**, 17, 747-754.

- 74) Nakamura, H., Sugino, Y., Iwasaki, T., and Watano, S. Development of a novel tablet machine for a tiny amount of powder and evaluation of capping tendency. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, 59, 1518-1522.
- 75) Simmons, D. M., and Gierer, D. S. A material sparing test to predict punch sticking during formulation development. *Drug Dev. Indust. Pharm.* **2012**, 38, 1054-1060.
- 76) Mollereau, G., Mazel, V., Busignies, V., Tchoreloff, P., Mouveaux, F., and Rivière, P. Image analysis quantification of sticking and picking events of pharmaceutical powders compressed on a rotary tablet press simulator. *Pharm. Res.* **2013**, 30, 2303-2314.
- 77) Waimer, F., Krumme, M., Danz, P., Tenter, U., and Schmidt, P. C. The influence of engravings on the sticking of tablets. Investigations with an instrumented upper punch. *Pharm. Dev. Technol.* **1999**, 4, 369-375.
- 78) Saniocoki, I., Sakmann, A., and Leopold, C. S. How suitable is the measurement of take-off forces for detection of sticking during direct compression of various ibuprofen tablet formulations? *Pharm. Dev. Technol.* **2013**, 18, 257-265.
- 79) Danjo, K., Kojima, S., Chen, C. Y., Sunada, H., and Otsuka, A. Effect of water content on sticking during compression. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 706-709.
- 80) Waimer, F., Krumme, M., Danz, P., Tenter, U., and Schmidt, P. C. A novel method for the detection of sticking of tablets. *Pharm. Dev. Technol.* **1999**, 4, 359-367.
- 81) Wang, J. J., Guillot, M. A., Bateman, S. D., and Morris, K. R. Modeling of adhesion in tablet compression. II. Compaction studies using a compaction simulator and an instrumented tablet press. *J. Pharm. Sci.* **2004**, 93, 407-417.
- 82) <https://www.picscheme.org/>
- 83) Roberts, M., Ford, J. L., MacLeod, G. S., Fell, J. T., Smith, G. W., Rowe, P. H., and Dyas, A. M. Effect of punch tip geometry and embossment on the punch tip adherence of a model ibuprofen formulation. *J. Pharm. Pharmacol.* **2004**, 56, 947-950.
- 84) Roberts, M., Ford, J. L., Rowe, P. H., Dyas, A. M., MacLeod, G. S., Fell, J. T., and Smith, G. W. Effect of lubricant type and concentration on the punch tip adherence of model ibuprofen formulations. *J. Pharm. Pharmacol.* **2004**, 56, 299-305.

- 85) Paul, S., Taylor, L. J., Murphy, B., Krzyzaniak, J., Dawson, N., Mullarney, M. P., Meenan, P and Sun, C. C. Mechanism and kinetics of punch sticking of pharmaceuticals. *J. Pharm. Sci.* **2017**, 106, 151-158.
- 86) Al-Karawi, C., Kaiser, T., and Leopold, C. S. A novel technique for the visualization of tablet punch surfaces: characterization of surface modification, wear and sticking. *Int. J. Pharm.* **2017**, 530, 440-454.
- 87) Tye, C. K., Sun, C. C., and Amidon, G. E. Evaluation of the effects of tableting speed on the relationships between compaction pressure, tablet tensile strength, and tablet solid fraction. *J. Pharm. Sci.* **2005**, 94, 465-472.
- 88) Harada, K., Suzuki, H., Nakaoka, T., Makino, T. Detection of sticking by using image sensor. *J. Jpn. Soc. Pharm. Mach. & Eng.* **1998**, 7, 4-15.
- 89) Sinka, I. C., Cunningham, J. C., and Zavaliangos, A. Analysis of tablet compaction. II. Finite element analysis of density distributions in convex tablets. *J. Pharm. Sci.* **2004**, 93, 2040-2053.
- 90) 高山幸三、乙黒沙織、岡田信人、星野真人、八木直人、小幡誉子. 放射光 X 線 CT による錠剤内密度分布の測定. *薬学雑誌* **2017**, 137, 757-762.
- 91) Shah, R. B., Tawakkul, M. A., and Khan, M. A. Process analytical technology: Chemometric analysis of Raman and near infra - red spectroscopic data for predicting physical properties of extended release matrix tablets. *J. Pharm. Sci.* **2007**, 96, 1356-1365.