

固形製剤の滑沢混合過程における熱浸透率センサーを用いた  
物理化学的な検証とその応用

2015 年

内山 純平

# 目次

総論の部 .....	3
序論.....	4
第1章 固形製剤の滑沢混合過程の評価における熱浸透率センサーの有用性評価.....	9
第1節 熱浸透率センサーを用いた滑沢混合過程におけるモニタリング評価 .....	11
第2節 滑沢混合工程における熱浸透率と錠剤硬度の関連性評価 .....	13
第3節 滑沢混合工程における熱浸透率と粉体密度の関連性評価 .....	15
第4節 滑沢混合工程における熱浸透率と各物理物性との関連性評価 .....	17
第5節 小括.....	21
第2章 固形製剤での回転速度と充填率に着目した滑沢混合過程における熱浸透率センサーを用いた滑沢混合メカニズムの評価.....	22
第1節 様々な回転速度と充填率における滑沢混合過程のモニタリング評価 .....	24
第2節 滑沢混合過程と粉体の流動状態の関連性評価 .....	27
第3節 滑沢混合過程の2相性の分析評価 .....	32
第4節 小括.....	36
第3章 固形製剤での混合機の容量と充填率に着目した滑沢混合過程における熱浸透率センサーを用いた滑沢混合メカニズムの評価及びモデルの検証 .....	38
第1節 様々な充填率と混合機容量における滑沢混合過程におけるモニタリング評価.....	39
第2節 滑沢混合過程と粉体の流動状態の関連性評価 .....	44
第3節 滑沢混合過程の2相性の分析評価 .....	46
第4節 滑沢混合過程での第1相目における滑沢混合の進行との粉体の流動状態の関連性評価 ..	49
第5節 滑沢混合過程での第2相目における滑沢混合の進行との粉体の流動状態の関連性評価 ..	51
第6節 滑沢混合過程におけるモデルの検証.....	56
第7節 小括.....	62
総括.....	63
謝辞.....	67
実験の部 .....	68
第1章に関する実験 .....	69
第2章に関する実験 .....	71
第3章に関する実験 .....	74
論文目録 .....	77
参考文献 .....	78

## 本論文で用いた主な略号一覧表

ANR	Avalanche Number per Rotation
CFA	Cascade Flow Area
CFAR	Cascade Flow Area per Rotation
CFL	Cascade Flow Length
CFN	Critical Froude Number
CRS	Critical Rotation Speed
CV	Coefficient of Variation
ECaFA	Effectual Cascade Flow Area
FDA	Food and Drug Administration
IPFS	Intersection Point of the First and Second phases
NIR	Near-infrared
PAT	Process Analytical Technology
RPA	REVOLUTION <sup>®</sup> Powder Analyzer
RSD	Relative Standard Deviation
SBD	Square Root of Bulk density
SFL	Static Flow Length
SSP	Slope of the Second Phase
STT	Square root of Thermal conductivity multiplied by Thermal capacity
TIA	Time Interval between Avalanches

## 総論の部

## 序論

内服薬として処方される固形製剤は、様々な剤形があり、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤等、その目的や用途によって多岐にわたる。これらの中で錠剤は、散剤及び細粒剤の問題点である内服しづらさ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である。

一般的に錠剤は、粉末を成形する製法（以下、打錠と記載）により製造される。すなわち粉末は、混合、造粒、乾燥、整粒、滑沢混合等の各工程を経て打錠工程へと至る<sup>1, 2)</sup>。Fig.1には溶媒を用いて造粒する、いわゆる湿式造粒法で錠剤を製造する一連の工程を示す。これらの工程のうち、混合工程では有効成分及び添加剤の各成分が均質に混合される。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、有効成分の定められた溶出性を有するように粒子の造粒を行う。代表的な造粒方法として、混合粉末を混合機で回転させながら水やエタノールを溶媒とした結合剤溶解液を滴下し造粒する方法（攪拌造粒方法）や、流動させた混合粉末に結合剤溶解液をスプレー噴霧し造粒する方法（流動層造粒）等がある。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では、微量の滑沢剤を添加し混合することで粉末に適切な流動性を付与し、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末は、打錠工程において圧力をかけて成形される。その後、コーティング錠の場合は、フィルムコーティング、糖衣コーティング及び腸溶性コーティング等、目的に応じたコーティング基剤を錠剤に被覆することで、錠剤を製品化する。



Fig.1 錠剤の各製造工程

錠剤の打錠工程は、調製された粉末に圧力をかけて成形する単純な工程であるが故に、有効成分及び添加剤の僅かな物理化学的特性の違いが、最終的な錠剤の製品品質に大きな影響を及ぼす。製品品質としては、錠剤の物理化学的特性に関する項目、すなわち錠剤の質量、硬度、崩壊性、摩損性、含量、溶出性等の様々な項目を列挙できるが、これらすべての品質を保証する必要があり、最終的な医

薬品の有効性及び安全性の確保の観点からも、これら全ての項目に適合しなければならない。このことから、処方設計（有効成分に対する添加剤の選択と配合率の検討）では、定められた品質への適合を目的とし、機能性を有する様々な添加剤を用いる。

代表的な添加剤として、賦形剤（錠剤の成形性を向上）、崩壊剤（錠剤の崩壊性を向上）、着色剤（色を付与）、結合剤（粒子間の結合力を向上）、安定化剤（製剤の安定性を向上）、滑沢剤（粉末流動性の向上及び装置への粉体付着防止）等が実際の固形製剤工程において用いられている（Table. 1）。

添加剤種	代表例
賦形剤	乳糖水和物、結晶セルロース、D-マンニトール、トウモロコシデンプン 等
崩壊剤	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム 等
着色剤	黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、食用黄色 4 号アルミニウムレーキ 等
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポビドン 等
安定化剤	クエン酸、酒石酸、酸化マグネシウム、硬化油 等
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、シヨ糖脂肪酸エステル 等

Table. 1 添加剤の代表例

本研究では、これら添加剤の中で滑沢剤に着目した。これは、各製造工程における粉末流動性の向上及び装置への粉体付着防止を目的として何れの処方設計や製造方法においても必要不可欠な添加剤であること、滑沢混合工程のメカニズムが未だ不明な点が多いこと、そして最終的な錠剤の物理化学的特性に大きく影響する重要な添加剤であることが理由である。

代表的な滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウム<sup>3-5)</sup>、ステアリン酸カルシウム<sup>6, 7)</sup>、シヨ糖脂肪酸エステル<sup>8)</sup>等があり、その物理化学的特性として、非常に小さい粒子径、強い凝集力、疎水性等が知られている。前述した製造工程（Fig. 1）以外にも、直接打錠法<sup>9)</sup>（Fig. 1における造粒、乾燥、整粒を省略した製造方法）や、打錠中に滑沢剤を噴霧添加する外部滑沢打錠法<sup>10, 11)</sup>等も提案されている。すなわち、何れの製造方法においても、滑沢剤は必要不可欠な添加剤であり、他の賦形剤と比較して添加量が非常に少ないが、粉末流動性の向上及び装置への付着低減に大きく貢献することで、最終的な錠剤の物理化学特性を決定し、高速連続打錠等の生産の効率化と製品品質確保の両立にとっても重要な添加剤である。

滑沢混合工程では、様々な混合機が用いられる<sup>12)</sup>。代表的な混合機として、タンブラー混合機<sup>13)</sup>、攪拌混合機<sup>14)</sup>、V型混合機<sup>15-17)</sup>及びWコーン型混合機<sup>18)</sup>等がある。滑沢混合工程では、これらの混合機を用いて、微量（粉末に対して通常約 0.2 から 2.0 wt/wt%程度）の滑沢剤と粉末とを混合する単純な工程である。しかし、滑沢混合工程は不可逆進行工程であり、粉末に対して滑沢剤を適度に分散、展延及び被覆させることが望まれる<sup>19-21)</sup>。

滑沢混合工程における滑沢剤の混合が不十分な場合、すなわち滑沢剤の添加量が低く、混合時間が短い場合では、粉末の流動性が低下するため、臼と杵による打錠時に臼への粉末供給が不安定となり、錠剤質量のバラツキが発生してしまう。その場合、粉末粒子表面への展延及び被覆が不十分となり、打錠時に臼杵への付着が発生してしまう。その結果として、錠剤成型後の排出圧が過剰となり<sup>22)</sup>、錠剤の破壊を引き起こすことがある。このような事象によって粉体が杵に付着するスティッキング<sup>23)</sup>や錠剤側面に傷が入るバインディング等の打錠障害が発生し、様々な状態の不良錠が発生する (Fig. 2)。

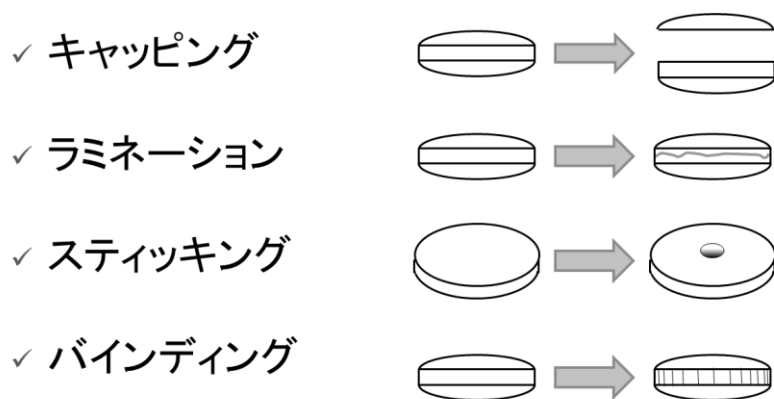


Fig. 2 不良錠の代表例

一方で、滑沢混合工程での滑沢が過度に進行した場合、すなわち滑沢剤の添加量が多く滑沢混合時間が長い場合では、滑沢剤が必要以上に均質に分散されて粉末を完全に展延し、被覆してしまうため、粉末粒子間の結合力が低下することとなり、錠剤硬度の低下や錠剤の崩壊遅延あるいは有効成分粒子への過度な被覆による溶出遅延など、物理化学的特性に大きく影響<sup>24, 25)</sup>する。そのため、定められた品質を有する錠剤を安定して製造するには、滑沢混合の適切な制御が求められる。

以上のように、滑沢混合の進行状況が適切な状態でない場合には、打錠工程で障害を引き起こし、さらには最終的な錠剤物性にも悪影響を及ぼす<sup>19, 26-29)</sup>。

滑沢混合に影響を与える製造パラメータとして、混合機の回転速度、充填率、容量、滑沢混合時間、混合機の機種等があげられる。しかし現状では、工業化研究における容量変更の検討段階で滑沢混合を適切にモニタリングする方法はないため、添加濃度や滑沢混合条件などが錠剤の物理化学的特性に大きな影響を及ぼす原因、及び滑沢混合の詳細なメカニズムは未だ明らかになっていない。このため、最適な製造条件の決定には、各製造パラメータを変動させて製造した錠剤の物理化学的特性を検討することでしか製造パラメータ設定の適切性を評価できていない。すなわち、滑沢混合工程における製造パラメータ変動の影響は未だ不明な点が多く、固形製剤製造における課題となっている。これは、商業生産開始後の物量変動に応じた混合機内の充填率の変更や、製造所の追加や変更に伴う混合機の容量及び機種変更など、様々な場面で製造パラメータ変更時にも生じる問題である。

滑沢混合工程に限らず、各製造工程においてリアルタイムに粉体や錠剤などの物理化学的特性のモニタリングを実現することは、工業化研究を加速するとともに、様々なパラメータの変更時に、その工程への影響を容易に把握することができる。このことから、製造性の向上や、不良医薬品発生リスク低減につながり、製品品質の向上に寄与することが期待される。

2004年に、粉体や錠剤などのリアルタイムモニタリングやそれらを使用した製品品質の制御に関する Process Analytical Technology (PAT) のガイドライン<sup>30)</sup>が、米国食品医薬品局 Food and Drug Administration (FDA) より発行された。PAT ガイドラインに掲載されている手法を用いることで、各工程への影響を詳細に捉えることができると考えられている。すなわち、PAT の活用は、製造パラメータ等の変動が各工程に及ぼす影響を明確にすることを可能とし、工業化研究の初段階における実験室規模から実生産規模へのスケール変更時<sup>31-35)</sup>等において有用である。また、PAT を用いた手法は、近年コストや品質面の優位性から注目される各工程を連結した新しい生産方法（連続生産方式）において積極的に用いられている<sup>36-39)</sup>。従来の各製造工程においても、造粒工程<sup>40-46)</sup>、乾燥工程<sup>47)</sup>、混合工程<sup>48-54)</sup>、滑沢混合工程<sup>27,55-58)</sup>、打錠工程<sup>59-61)</sup>、フィルムコーティングの工程<sup>62-64)</sup>の各工程において PAT を用いた手法が検討されている。

本研究において着目する滑沢混合工程に対する PAT を用いたモニタリング手法として、近赤外スペクトル Near InfraRed (NIR) での手法<sup>27,54,58,60)</sup>、熱浸透率での手法<sup>65-71)</sup>及びその他様々な手法<sup>72)</sup>が報告されている。

それらの中で、NIR を用いた手法は、粉体中に含まれる特定成分のミクロな均質性の評価方法であり、通常の混合（極端に低濃度でない多成分系の混合）のモニタリング手法として数多く検討されている<sup>19)</sup>。しかし、NIR を用いた手法は、得られた膨大なデータの多変量解析が必要となり、様々なケースごとの検量線作成に膨大な時間を必要とする点が問題である。また、粒子径等の物理化学的特性がスペクトルデータに及ぼす影響を十分に検証しなければ最適条件を見出せない。加えて、滑沢混合工程は微量成分の混合工程であり滑沢剤の分散、展延及び被覆を伴うことから、マクロな混合粉体の物理化学的特性変化であると捉えられる。そのため、NIR を用いた手法は極端に低濃度でない混合には適しているが、非常に低い濃度成分の検出や、マクロな粉体の物理化学的特性変化の検出には必ずしも適しているとは言えない。

一方熱浸透率を用いた手法は、センサーに接触した測定物質の表面に対して熱エネルギーを加え、その温度上昇速度から熱エネルギーの浸透しやすさの指標を求めるものである。この手法は NIR とは異なり、膨大なデータの多変量解析を必要としない利点を有するため、滑沢混合工程のみならず、様々な工程のモニタリング手法としての可能性が検討されている。例えば、均質混合工程<sup>65,66)</sup>、ローラーコンパクターでの乾式造粒工程<sup>67)</sup>、乾燥工程<sup>68)</sup>等への適用例が報告されている。

そこで本研究では、熱浸透率センサー<sup>65-71)</sup>を用いて、微量の滑沢剤を適度に分散、展延及び被覆させることを目的とした滑沢混合工程のマクロな物理化学的变化の詳細なモニタリングを行うことで、



微量の滑沢剤の混合工程とそのメカニズムを検討するとともに、未だ不明な点が多い製造パラメータの変動による滑沢混合工程への影響について検討した。

第1章では、滑沢混合過程の評価における熱浸透率センサーの有用性に関する検討を行った。

第2章では、混合機における回転パラメータの変化が滑沢混合工程に及ぼす影響を検討した。

第3章では、混合機容量と充填率の滑沢混合工程における重要性を検討した。さらに、混合条件の変動パラメータを考慮し、滑沢混合の進行挙動について予測可能なモデルの構築を試みた。

これらの検討結果に基づき、固形製剤の滑沢混合工程における熱浸透率センサーを用いた物理化学的な検証とその応用について考察した。

# 第1章 固形製剤の滑沢混合過程の評価における熱浸透率センサーの有用性評価

未だ不明な点が多い滑沢混合工程（微量の滑沢剤の混合過程）において、そのメカニズム、また製造パラメータの変動が及ぼす過程への影響について検討するため、本章では、まず本研究で用いる熱浸透率センサーの有用性を評価した。

医薬品製造工程のモニタリングは、序論で述べた様に NIR を用いた方法が多く検討されている。Otsuka<sup>61)</sup>らは、NIR を用いた混合粉体の原スペクトルを使用したキャリブレーションモデルを構築し、その混合のモニタリングデータから打錠することなく錠剤硬度及び錠剤質量の Coefficient of Variation (CV) 値が素早く非破壊で予測可能となると報告している。しかし、NIR を用いた方法は、そのモデルを構築するために、様々に変動させた製造条件の膨大なデータを用いた多変量解析が必要となり、精度の良い検量線を作成するのに膨大な時間を必要とする。さらに測定時に選択する波長域など、条件の最適化も必要となる。これは、得られたスペクトルデータから関係性の高い領域を選択し、必要に応じて二次微分や三次微分を行い、さらに単回帰分析及び重回帰分析など、非常に複雑な多変量解析の作業となる。また多変量解析を行う際には、僅かに異なる粒子径などの物理化学特性によって、スペクトルデータが非常に影響を受けやすいため、これらの影響を加味した頑健性の高い検量線を作成しなければならない。滑沢混合過程は、微量であり粒子径の小さい滑沢剤の分散及び均質過程というだけでなく、粒子への滑沢剤の展延及び被覆による混合粉体の物理化学的特性の変化である。複雑な多変量解析を必要とする NIR を用いた方法は、極端に低濃度でない特定成分に着目した均質化の混合過程には適しているが、滑沢混合のように僅かな濃度の特定成分に着目した均質化の過程及び物理化学的特性の変化の検出に必ずしも適しているとは言えない。

一方、熱浸透率を用いた方法は、NIR と同様に非破壊評価であるが、前処理や膨大なデータの多変量解析を必要とせず、特定成分の均質化過程を精度よく捉えることには不向きであるが、混合粉体全体の物理化学的特性の変化を捉えることが可能である。NIR を用いた方法と比較すると報告例は少ないが、これまでに様々な製造工程への熱浸透率センサーのいくつかの適応例が報告されている<sup>65-71)</sup>。

Terashita<sup>70)</sup>らは、NIR と熱浸透率を用いたそれぞれの滑沢混合工程モニタリングの比較評価を報告しており、それぞれの滑沢混合終点は1分（NIR を用いた方法）、2～3分（熱浸透率を用いた方法）となり、測定方法によって滑沢混合終点が異なることを報告している。ここで、滑沢混合の終点は、微量の滑沢剤を均質にするポイントが終点ではなく、目標とする最終的な錠剤の物理化学的特性に著しい影響を与えない範囲で、目標とする粉末流動性の確保及び装置への粉体付着防止を達成することが可能となるポイントが終点となる。NIR を用いた方法は、主に特定成分（滑沢剤）が均質となる変

化に着目する方法であり、熱浸透率を用いた方法は、主に滑沢剤による分散、粉体粒子への展延及び被覆による物理化学的变化に着目する方法である。これらの相違が、混合終点が異なる要因と考えられた。

以上、滑沢混合過程は、成分を均質に分散する過程だけではないため、物理化学的特性を捉えることの出来る熱浸透率センサーは、滑沢混合過程のモニタリングとして今後さらに期待される装置である。本章では、水平回転容器型混合機（Fig. 1-1 に示すタンブラー混合機）を用いた滑沢混合過程のモニタリングの指標として実際に熱浸透率センサーを適用し、そのメカニズム、また製造パラメータの変動が及ぼす過程への影響について検討するため、まず熱浸透率を指標としたデータを取得し、詳細に解析することで、滑沢混合過程での熱浸透率センサーの有用性を評価した。



**Fig. 1-1** タンブラー混合機

## 第1節 熱浸透率センサーを用いた滑沢混合過程におけるモニタリング 評価

タンブラー混合機 TM-50 (50 L) を用い、均質混合を目的として添加剤である乳糖、結晶セルロース、トウモロコシデンプンを用いて 30 分間混合した。その後、滑沢混合を目的として滑沢剤であるステアリン酸マグネシウム (0.2 wt/wt %) を添加し、滑沢混合過程における熱浸透率のモニタリングを評価した。混合機の回転速度は 16.4 rpm とした。滑沢混合過程における混合機の回転回数と熱浸透率の関係を Fig. 1-2 に示す。

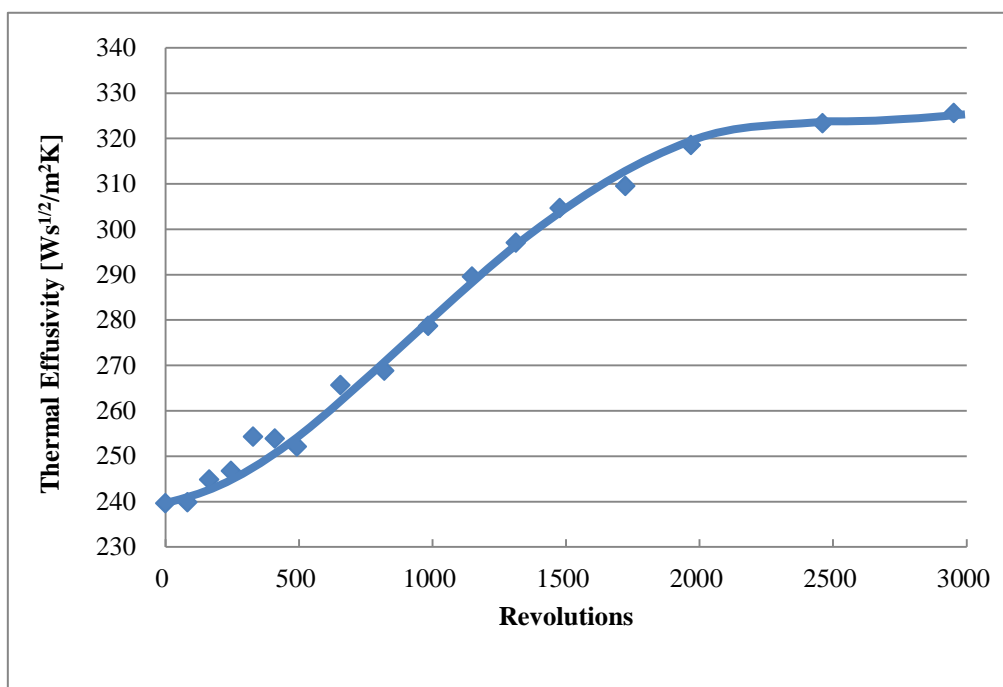


Fig. 1-2 滑沢混合過程における熱浸透率の変化

滑沢混合の開始前は、熱浸透率の値は約  $240 \text{ Ws}^{1/2}/\text{m}^2\text{K}$  であった。滑沢混合が進むにつれ、やや直線的に上昇した。熱浸透率の上昇は、滑沢混合経時において粉体の熱浸透率、すなわち経時的に熱エネルギーの浸透しやすさが向上していることを意味する。そして約 2000 回転後には約  $325 \text{ Ws}^{1/2}/\text{m}^2\text{K}$  に達した後、熱浸透率の値が大きく変化しない結果が得られた。Roy<sup>69)</sup> らは、乳糖、結晶セルロース及びステアリン酸マグネシウム (1.0、2.0 及び 4.0 wt/wt %) を用い、容器型混合機やその他様々な V 型混合機での滑沢混合における熱浸透率のモニタリング評価を実施している。Terashita<sup>70)</sup> らは、アセトアミノフェン、乳糖、ステアリン酸マグネシウム (1.0 wt/wt %) を用い、高速攪拌型混合機での滑沢

混合について、熱浸透率のモニタリング評価を実施している。このように、様々な処方及び混合機種においても、滑沢混合経時で熱浸透率が上昇する過程が報告されている。しかし、実際の製造工程ではステアリン酸マグネシウムの添加量は 0.5 wt/wt% 以下であることが多い。このため、本研究ではステアリン酸マグネシウムの添加濃度が非常に低い 0.2 wt/wt % の滑沢混合工程においても、熱浸透率の変動が確認できたことから、熱浸透率センサーは滑沢剤が非常に低い濃度においても、滑沢混合過程を捉えることが可能な汎用性及び有用性の高い装置であることが示唆された。

## 第2節 滑沢混合工程における熱浸透率と錠剤硬度の関連性評価

異なる滑沢混合状態が最終的な錠剤の物理化学的特性に及ぼす影響の理解は非常に重要であり、溶出性及び崩壊性だけでなく、粉体の流動性及び製造性等にも影響を及ぼす。滑沢混合工程の滑沢剤の分散、展延及び被覆は、独立した過程ではなく複雑な過程であり、微量成分の滑沢剤と粉体の混合というだけでなく、滑沢剤が粒子へ展延及び被覆していく物理化学的变化が伴う過程である。本項では、最終的な錠剤の物理化学的特性に及ぼす影響評価として、熱浸透率を指標とした滑沢混合過程と錠剤硬度の関係を評価した。

熱浸透率は、センサーに接触した測定物質の表面に対して熱エネルギーを加え、その温度上昇速度から算出される熱エネルギーの浸透しやすさの指標である。熱浸透率は、式 (1-1) のように定義されている。

$$E = \sqrt{k\rho C_p \cdots \cdots (1-1)}$$

$E$ は熱浸透率 ( $\text{Ws}^{1/2}/\text{m}^2\text{K}$ )、 $k$ は熱伝導率 ( $\text{W}/\text{m K}$ )、 $\rho$ は嵩密度 ( $\text{kg}/\text{m}^3$ )、そして、 $C_p$ は熱容量 ( $\text{J}/\text{kg K}$ ) である。熱浸透率センサーは、表面に細い hot wire が設置された構造であり、この wire に、測定時に一定の電流を流すことにより、接触している粉体に熱エネルギーを加える。熱エネルギーが加えられた粉体は、その熱エネルギーを吸収し、また同時にセンサーと粉体の界面での温度は上昇する。一般的に、熱浸透率の高い粉体は界面温度上昇がゆるやかであり、熱浸透率の低い粉体は界面温度が急激に上昇する。実際には、粉体の測定時に粉体粒子間の空気も含めたサンプル全体の測定をしている。

一方、錠剤の物理化学的特性の中で、錠剤硬度は非常に重要な物理化学的特性である。錠剤硬度は、錠剤の強度であり、割れ及び欠けの指標となるほか、崩壊性及び溶出性の関係性も報告されている<sup>19,26,27)</sup>。さらにコーティング錠の場合では、次の工程であるコーティング工程にて多量の錠剤を転動させてコーティング被膜を施す工程のため、製造中に錠剤同士が衝突し、割れ及び欠けが発生しないような強度が必要とされる。このことから、重要な物理化学的特性の代表的指標として錠剤硬度を選択した。

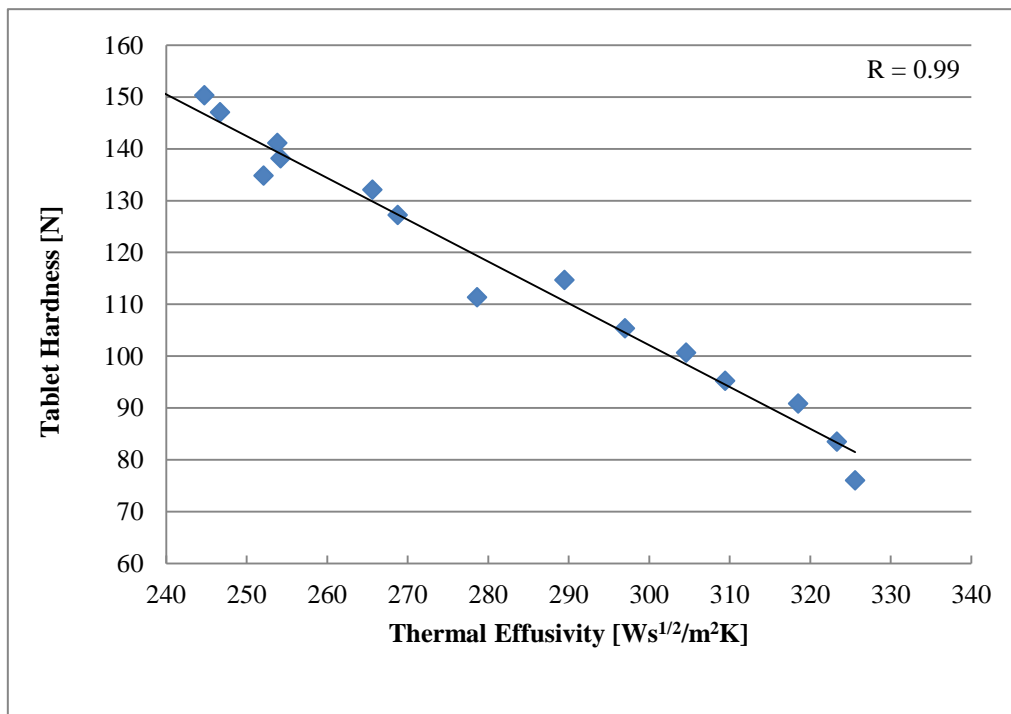


Fig. 1-3 滑沢混合過程における熱浸透率と錠剤硬度の関係

次に、測定したこれら2つのパラメータ（熱浸透率と錠剤硬度）の関係を Fig. 1-3 に示す。熱浸透率が約 240 Ws<sup>1/2</sup>/m<sup>2</sup>K から約 325 Ws<sup>1/2</sup>/m<sup>2</sup>K と上昇することに伴い、錠剤硬度は約 150 N から約 75 N へと直線的に減少した。これは、滑沢混合が進み、熱浸透率が上昇するにつれて錠剤硬度、すなわち錠剤の強度が低下することを意味し、錠剤硬度と熱浸透率の間には、相関係数が 0.99 となる強い負の相関関係を確認した。これらの関係について、Terashita<sup>70)</sup> らの報告では、測定ポイント数が少なく、議論が不十分であった。しかし、本研究にて熱浸透率と錠剤硬度の強い関係性を確認できたことから、滑沢混合において熱浸透率を指標とすることによって、目標とする錠剤硬度を得ることが可能であることが示唆された。例えば、本研究において目標とする錠剤硬度を約 100 N とした場合、Fig. 1-2 及び 1-3 より、目標とする滑沢混合終点は約 300 Ws<sup>1/2</sup>/m<sup>2</sup>K となる約 1500 回転を滑沢混合の終点とすることで目標の錠剤硬度を有した錠剤を得ることができる。

以上の結果から、熱浸透率センサーは、滑沢混合過程を詳細にモニタリングでき、打錠することなく錠剤の物理化学的特性を推定できる装置として有用性が高いことが示唆された。

### 第3節 滑沢混合工程における熱浸透率と粉体密度の関連性評価

一般的に、錠剤硬度と嵩密度は強い負の相関関係があることが知られている<sup>19)</sup>。滑沢混合中では滑沢剤の分散、粉体粒子への展延及び被覆によって流動性が向上する。このことにより粉体粒子間の空隙の減少により粒子が密な状態となり、結果的に嵩密度が上昇する一方、粒子間の結合力が低下することによって錠剤硬度は低下する。そこで、滑沢混合過程における混合機の回転回数と嵩密度との関係を検討した (Fig. 1-4)。

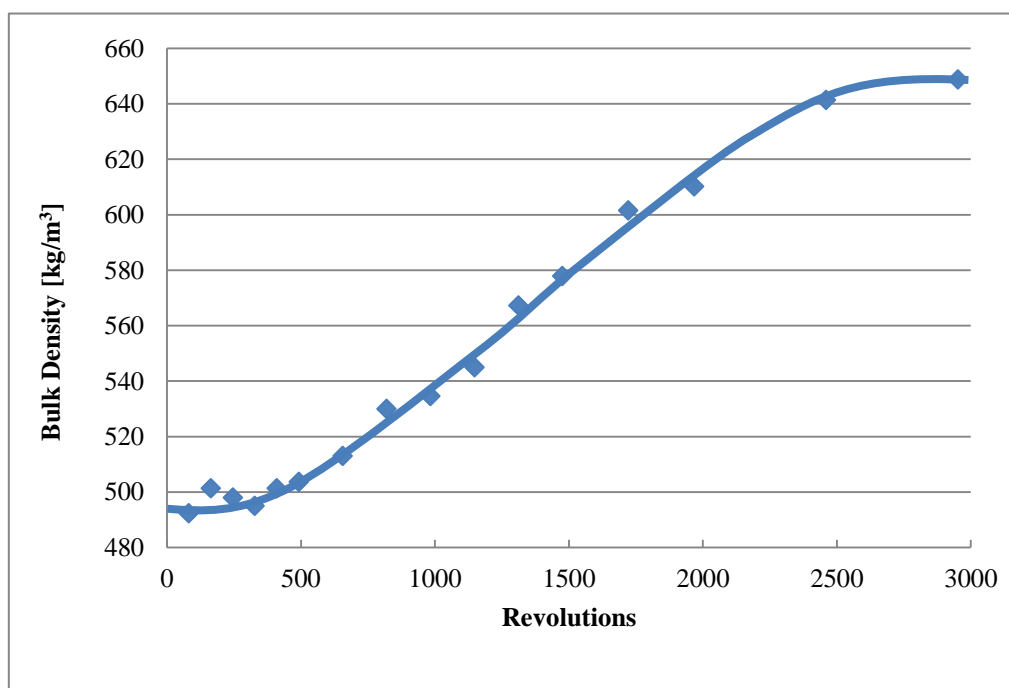


Fig. 1-4 滑沢混合過程における嵩密度の変化

滑沢混合の開始前の嵩密度は、約  $490 \text{ kg/m}^3$  であった。滑沢混合の開始直後は、嵩密度があまり変化せず、ラグを認めたが、その後滑沢混合経時の嵩密度は直線的に上昇した。最終的に約 2500 回転時点で約  $650 \text{ kg/m}^3$  に達し、その後は嵩密度の上昇は僅かであった。熱浸透率の上昇過程 (Fig. 1-2) と嵩密度の上昇過程 (Fig. 1-4) は類似しており、熱浸透率と嵩密度は関連性が強い指標であることが示唆された。しかし、Fig. 1-2 に示す滑沢混合経時の熱浸透率との関係で、熱浸透率が定常状態となる点 (約 2000 回転) と Fig. 1-4 に示す滑沢混合経時の嵩密度との関係で、嵩密度が定常状態となる点 (約 2500 回転) に異なる結果を認めたため、さらに熱浸透率による滑沢混合の進行過程に関する詳細評価を行った。



Fig. 1-5 に、嵩密度の平方根である Square root of Bulk Density (SBD) と、熱浸透率との関係性を示す。SBD が  $22.5 \text{ kg}^{1/2}/\text{m}^{3/2}$  以下においては、SBD と熱浸透率との間に関係性を認めなかった。一方、SBD が  $22.5 \text{ kg}^{1/2}/\text{m}^{3/2}$  以上においては、SBD と熱浸透率には、強い正の相関関係（相関係数 0.98）を確認した。このように滑沢混合の初期と後期では、経時の熱浸透率と SBD の異なる関係性から、熱浸透率と SBD の関係には 2 相性があることが示唆された。

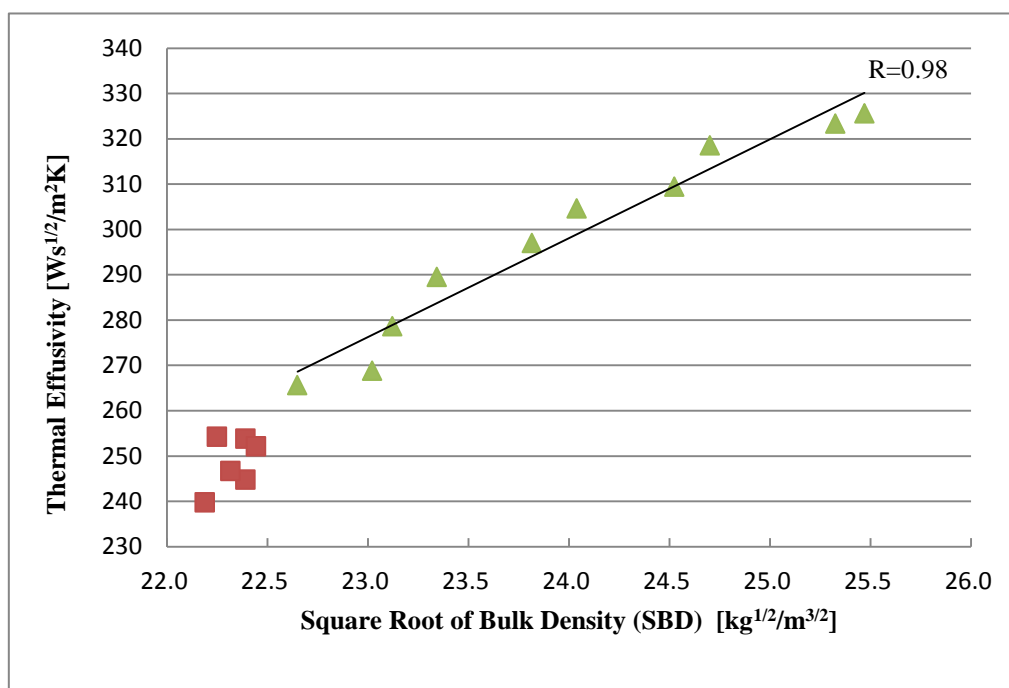


Fig. 1-5 滑沢混合過程における SBD と熱浸透率の関係

嵩密度の変化は、熱浸透率の変化とほぼ同じ上昇傾向であったことから、両者の変化は、滑沢混合における滑沢剤の分散、粒子への展延及び被覆によるものと示唆された<sup>19, 20</sup>。Fig. 1-5 に示すように、SBD と熱浸透率の変化に直線関係があることが、Fig. 1-3 での熱浸透率と錠剤硬度の関係が強い相関関係（相関係数 0.99）を有する理由であると考えられる。これは、熱浸透率センサーが粉体の測定時に粉体粒子間の空気も含めたサンプル全体の測定をしているため、滑沢混合が進むにつれて嵩密度が上昇し、すなわち空隙が少なくなり、測定時の粉体接触が多くなることで熱浸透率が上昇したものと推察された。通常、滑沢混合中に粉体の嵩密度を直接的に測定することはできない。熱浸透率の変化を捉えることは嵩密度の変化を捉えることとほぼ等しく、熱浸透率センサーは滑沢混合過程を詳細に捉えることが可能であり、滑沢混合過程の終点管理に活用できる装置として有用性が高いことが示唆された。

## 第4節 滑沢混合工程における熱浸透率と各物理物性との関連性評価

熱浸透率は錠剤硬度及び SBD と強い相関関係を示すことが示唆されたが、Fig. 1-2 に示す熱浸透率が定常状態となる点（約 2000 回転）と Fig. 1-4 に示す嵩密度が定常状態となる点（約 2500 回転）に異なる結果を認め、さらに 2 相性であることが示唆された。このことから、熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線について、これまで議論がなされていない SBD 以外の他の因子の影響を評価した。すなわち、熱浸透率の定義式における嵩密度以外の熱伝導率と熱容量の影響について評価し、またその意味について考察した。

SBD 以外の因子として、熱伝導率と熱容量の積の平方根 Square root of Thermal conductivity multiplied by Thermal capacity (STT) の滑沢混合過程での変化を Fig. 1-6 に示す。STT は式 (1-1) を変形した式 (1-2) により、熱浸透率と SBD から計算される。

$$STT = \sqrt{(k \cdot C_p)} = \frac{E}{\sqrt{\rho}} \cdots \cdots (1-2)$$

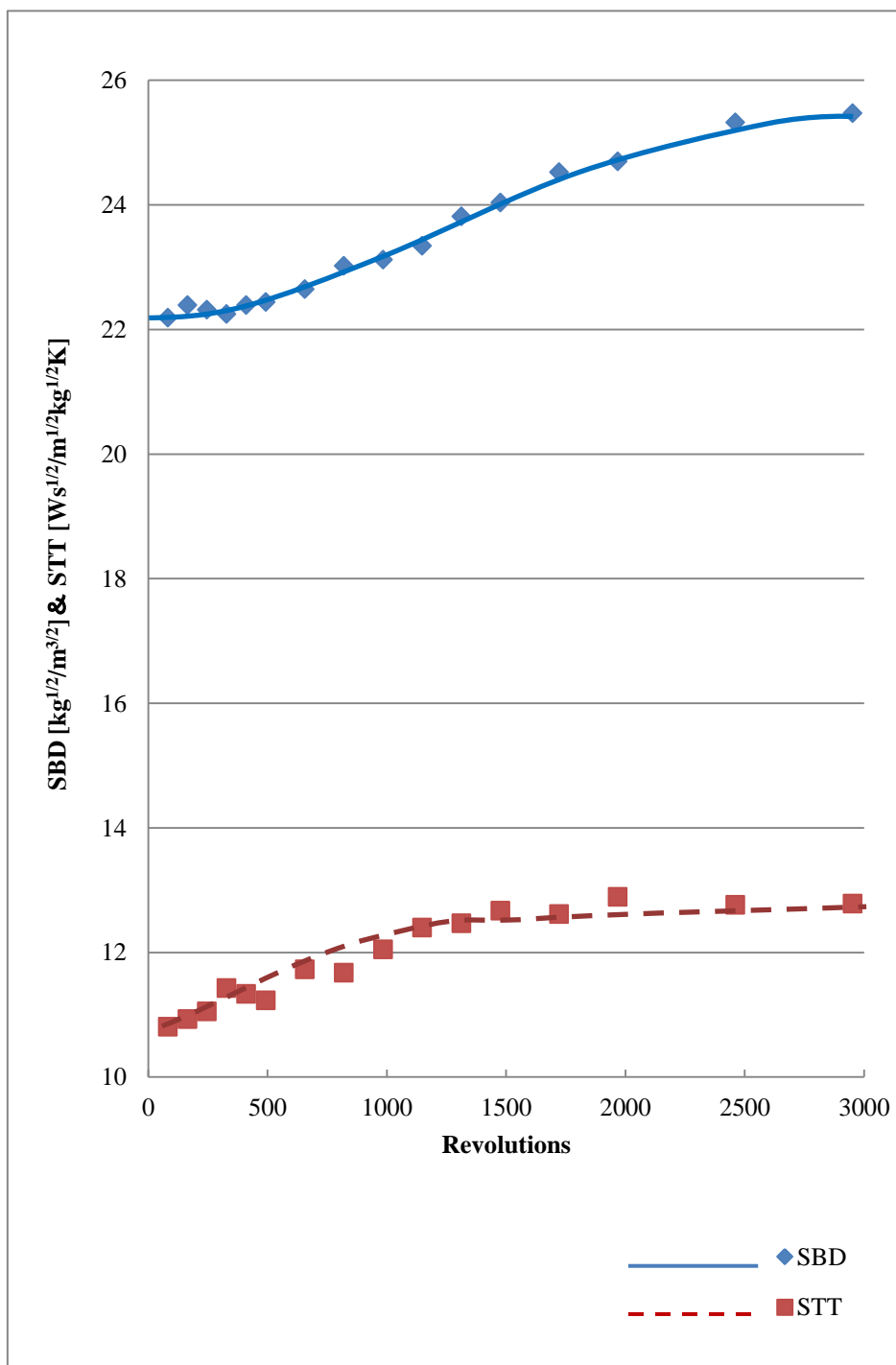


Fig. 1-6 滑沢混合過程における SBD 及び STT の変化

Fig. 1-6 の結果より、滑沢混合前の SBD (◆) は約  $22 \text{ kg}^{1/2}/\text{m}^{3/2}$ 、STT (■) は約  $11 \text{ W}^{1/2}/\text{m}^{1/2}\text{kg}^{1/2}\text{K}$  であった。滑沢混合が開始され、回転回数の増大に伴い、SBD (◆) は徐々に増大し、約 3000 回転前後にて約  $25.5 \text{ kg}^{1/2}/\text{m}^{3/2}$  に達した。一方、STT (■) は滑沢混合が開始されると増大し、約 800 回転前後にて約  $13 \text{ W}^{1/2}/\text{m}^{1/2}\text{kg}^{1/2}\text{K}$  に達し、その後は大きな変化を認めなかった。ここで、約 800 回転以上について、SBD (◆) は回転回数の増大に伴い上昇する傾向であったが、STT (■) は大きな変化を認めなかった。このことから、約 800 回転以上の熱浸透率の変化は、SBD の変化のみを直接的に捉えていることが示唆された。またこれは、先に示した Fig. 1-5 において、SBD が約  $22.5 \text{ kg}^{1/2}/\text{m}^{3/2}$  以下の時、すなわち約 800 回転以下にて熱浸透率と SBD には明確な関係性を認めなかった要因と考えられた。この約 800 回転以下を滑沢混合進行における第 1 相目と定義した。一方で、SBD が約  $22.5 \text{ kg}^{1/2}/\text{m}^{3/2}$  以上の時、すなわち混合機の回転回数が約 800 回転以上の時、Fig. 1-6 の結果より STT はほとんど変化しないことから、Fig. 1-5 での浸透率と錠剤硬度は強い相関関係となった要因と考えられた。これを滑沢混合進行における第 2 相目と定義した。これらの滑沢混合工程で定義した各相は、滑沢剤としてのステアリン酸マグネシウム等の分散、粒子への展延及び被覆の現象が複雑に進行していると考えられる。Roblot<sup>20)</sup> らは、電子顕微鏡を用いて、粉体粒子の表面でのステアリン酸マグネシウムの分布の評価を報告し、滑沢剤の表面状態について報告している。それらの観察結果からも、第 1 相目の主たる現象は、混合機内でそのほとんどを占める賦形剤群 (本研究では 99.8 wt/wt %) に対し、粒子径が小さい微量の滑沢剤であるステアリン酸マグネシウム (本研究では 0.2 wt/wt %) が粉体全体に分散し、熱伝導率と熱容量の物理化学的特性の異なる両者が混ざり合うという系全体としての熱化学的な変化が主な因子と示唆された。第 1 相目の終点と考えられる約 800 回転以下は、STT の変化が SBD の変化よりも急な変化となっていることから、約 800 回転でステアリン酸マグネシウムの均質な分散が完了していると示唆された。第 2 相目の主たる現象は、約 800 回転以上、Fig. 1-6 に示すように、STT 一定で SBD のみが増加しており、分散した滑沢剤が展延して粉体粒子を被覆することによって嵩密度が変化したものと考えられた。

Fig. 1-6 に示すように、混合機の回転回数が約 800 回転以下において、SBD は約  $22 \text{ kg}^{1/2}/\text{m}^{3/2}$  から約  $22.5 \text{ kg}^{1/2}/\text{m}^{3/2}$  の約 2.3 % の増大であるのに対し、STT は約  $11 \text{ W}^{1/2}/\text{m}^{1/2}\text{kg}^{1/2}\text{K}$  から約  $13 \text{ W}^{1/2}/\text{m}^{1/2}\text{kg}^{1/2}\text{K}$  の約 18.2 % の増大であることから、熱浸透率に及ぼす影響は STT の変化の割合が SBD よりも大きい、すなわち、嵩密度の変化の値よりも熱伝導率と熱容量の変化のほうが大きい結果となった。このように、熱浸透率センサーは、一般的に滑沢混合経時で変化することが知られる嵩密度だけでなく、熱伝導率や熱容量の変化も捉えていると考えられた。したがって Fig. 1-5 に示すように、混合機の回転回数が約 800 回転以下では熱浸透率と SBD には明確な関係性を認めなかったのは、嵩密度だけでなく、熱伝導率や熱容量も変化しているためと考えられた。以上のことから、熱浸透率センサーは嵩密度、熱

伝導率及び熱容量の変化を捉え、より詳細な滑沢混合過程及びそのメカニズムを検討することが可能な有用性の高い装置であることが示唆された。

ここで、滑沢混合開始時（滑沢混合前）の熱浸透率値の変動について論述する。医薬品に用いられる添加剤は、同じ成分であっても様々な特性ごとに細かくグレードが設定され、各規格（粒子径や水分量などの物理化学的特性）が日本薬局方に記載されている。一方で、工業化検討では、これら添加剤と有効成分を用いた種々の実験製造を繰り返し、製造条件の変動を含めた許容幅を設定し、工程毎に同じ物理化学的特性の粉体、錠剤を得ることを多数の実験を用いて確認する。すなわち、医薬品製造に用いる添加剤の物理化学的特性の変動は少なく、製造方法はその頑健性を担保された製造方法であることから、滑沢混合前の粉体の物理化学的特性の変動、すなわち初期の熱浸透率の値の変動は少ないと考えられる。このため、同じ処方であれば、同様の滑沢混合開始時の熱浸透率値及び滑沢混合中の熱浸透率の変化を再現よく捉えることが可能と考えられる。

また、熱浸透率に影響する熱伝導率、熱容量、嵩密度等の各値は、処方等によって変動する可能性があるが、本研究では製剤の処方設計にあたり一般的に選択される標準処方にて検討を行った。まれではあるが、有効成分が処方中のほとんどを占める特異的な処方も存在する。また粒子径や様々な添加剤の持つ物理化学的特性により、滑沢混合前の粉体と滑沢剤とが同じ熱浸透率を持つ可能性が否定できないことから、初期の変化である第1相目が検出できない可能性が考えられる。しかし、滑沢剤は様々な添加剤の中においても非常に粒子径が小さく、その滑沢混合過程では嵩密度が変化する。すなわち、滑沢混合過程の主な変化である第2相目（粒子への展延及び被覆の現象）の変化が検出可能と考えられるため、ほとんどすべての処方における滑沢混合過程のモニタリングが可能と考えられる。これらのことから、熱浸透率センサーは滑沢混合の終点管理などの指標として様々な処方に対して汎用性の高い装置であることが示唆された。また、マイクロな評価について一般的に使用されている NIR を用いた方法とは異なり、SBD と STT による熱浸透率の詳細な分析によって、マクロな物理化学的变化から、PAT としてのモニタリング評価装置、錠剤の物理化学的特性（錠剤硬度等）を推測する装置だけでなく、その2相性などの滑沢混合メカニズムを詳細に評価できる装置として、熱浸透率センサーの有用性が高いことが示唆された。

## 第5節 小括

これまでに報告されている熱浸透率センサーを用いた滑沢混合のモニタリング評価が、ステアリン酸マグネシウムの濃度が 1.0 wt/wt % 以上での評価であるのに対し、実際の製造工程ではステアリン酸マグネシウムの添加量は 0.5 wt/wt % 以下であることから、本章ではステアリン酸マグネシウムの濃度が非常に低い (0.2 wt/wt %) 処方において、その滑沢混合過程のモニタリングを試みた。その結果、濃度が非常に低い (0.2 wt/wt %) 処方においても、熱浸透率の上昇、すなわち熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線として、その過程を捉えることができた。また、滑沢混合過程の嵩密度と熱浸透率の相関関係、及び熱浸透率と錠剤硬度の相関関係から、熱浸透率を指標とすることで錠剤硬度の予測が可能となり、熱浸透率が嵩密度と相関することが示唆された。これは、一般的に知られている嵩密度と錠剤硬度の相関関係に加え、また熱浸透率の定義からも、熱浸透率は主に嵩密度を捉えており、結果的に熱浸透率は、錠剤硬度も捉えていると言える。さらに、熱浸透率センサーは、主に嵩密度だけでなく、滑沢混合過程の僅かな熱伝導率及び熱容量の変化も捉えており、本検討において嵩密度の変化と熱伝導率と熱容量が異なる変化を示したことから、滑沢混合の 2 相性が明らかとなった。すなわち、第 1 相目は主に滑沢剤の分散であり、第 2 相目は主に滑沢剤の粉体粒子への展延及び被覆であることが推察された。これらの結果から、熱浸透率センサーは、標準的に選択されるほとんどの製剤処方において、滑沢混合過程を詳細に捉えることが可能であり、未だ不明な点が多い製造パラメータの変動による滑沢混合のメカニズムの評価に適した有用性の高いセンサーであることが明らかとなった。

## 第2章 固形製剤での回転速度と充填率に着目した滑沢混合過程における熱浸透率センサーを用いた滑沢混合メカニズムの評価

前章にて、熱浸透率センサーは滑沢混合経時に変化する嵩密度を精度よく捉えることができ、また僅かな熱容量と熱伝導率の変化から、滑沢混合初期の滑沢剤の分散工程を捉えることが可能な装置であることが示唆された。このように、熱浸透率センサーは標準的に選択されるほとんどの製剤処方において、従来よりも詳細に滑沢混合過程をモニタリングすることが可能であった。このことから、未だ不明な点の多い滑沢混合の製造パラメータの変動のその過程に対する影響、またそのメカニズムについて、熱浸透率センサーを用いて検討した。本章では混合機における回転パラメータの変動が滑沢混合過程に及ぼす影響について検討した。

一般的な混合工程、すなわち粉体間で密度差がなく、粒子径の比較的近い2成分系等の単純な混合メカニズムについて、様々な検討が報告<sup>53,73-76)</sup>されている。これらの報告の混合度に関する評価は、混合機内の複数ポイントにおいてサンプルを採取し、それら各々のサンプル中に含まれる対象とする成分の含量を測定し、その経時的な標準偏差の変動による均質性評価がよく用いられる。Yano と Terashita<sup>73)</sup>らは、様々なタイプの混合機において、混合速度が最大となる最適回転速度の存在を報告している。また、密度比が等しい混合系では各種混合機ともに最終的な均質性に及ぼす回転速度の影響は小さいが、密度比の大きい混合系では、低回転速度における最終混合度は低く、回転速度の増加に伴い最終混合度が増大するという結果を報告している。Lemieux<sup>53)</sup>らは、離散要素法を用いて、実験室規模から実生産規模までの様々な大きさのV型混合機と容器型混合機における充填率が混合効率に及ぼす影響を検討しており、相対標準偏差 Relative Standard Deviation (RSD) 曲線に基づき比較した結果、容器型混合機よりもV型混合機による混合効率の優位性を報告している。Brome<sup>74)</sup>らは、Wコーン混合機内の固定偏向板の検討において、球形のガラスビーズを用い、実際の混合粒子の混合状況をデジタルカメラで視覚的に捉えることで混合条件(回転速度、充填率、混合機の回転回数)の変動の影響を評価している。また Santomaso<sup>76)</sup>らは、ドラム混合機の混合メカニズムを検討し、混合過程の粉体流動は主に、対流、せん断及び拡散混合の中でも主に対流混合であることを報告している。以上のように、混合過程に関するメカニズムの検討が様々なアプローチから報告されている。しかし、これら報告は、濃度、密度及び粒子径の類似した2成分等での単純な混合事例が多く、本研究で注目する混合工程の一つである滑沢混合に着目したメカニズムの検討事例は非常に少ない。滑沢混合は微量の滑沢剤を均質的に分散することが目的ではなく、目標とする最終的な錠剤の物理化学的特性に著しい影響を与えない範囲で、製造性に影響する粉体流動性の確保及び装置への付着防止が目的である。これらの目的から、粉体粒子と比較して非常に小さな粒子径を有する滑沢剤の微量成分の混合工程である滑沢混合に、上記のような報告例を適用可能かどうかは検討の余地があるため、そのような点について滑沢混合メカニズムを再度検証する必要がある。本章では、水平回転容器型混合機(タンブラー混合機)を用いて検証し、混合機における回転速度と充填率の変動が滑沢混合過程に及ぼす影響を

詳細に解析することで、未だ不明な点の多い滑沢混合の製造パラメータの変動がその過程に及ぼす影響について検討した。



## 第1節 様々な回転速度と充填率における滑沢混合過程のモニタリング

### 評価

タンブラー混合機 TM-2 (2 L) での粉体充填率 35.1 % (0.4 kg) 条件下における様々な回転速度における滑沢混合経時の熱浸透率の変化を Fig. 2-1 に示す。回転速度は、20、40、60、70、80、95 rpm である。滑沢混合前の熱浸透率は約  $255 \text{ W s}^{1/2}/\text{m}^2\text{K}$  であったが、滑沢混合経時で上昇し、最終的に約  $335 \text{ W s}^{1/2}/\text{m}^2\text{K}$  に収束することを確認した。この熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線の上昇及び収束の傾向は、前章及びその他の報告<sup>69,70)</sup>と同様の傾向であった。しかし、各回転速度の熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線を比較すると、興味深い結果が得られた。それは、回転速度が 20 rpm から 70 rpm までの進行曲線はほぼ同一の曲線となり、回転速度の影響を認めず、約 800 回転にて最大値に達し、その後収束する傾向を確認した。一方で、回転速度 80 rpm 以上における滑沢混合の進行曲線は、20 rpm から 70 rpm までの滑沢混合の進行曲線と比較すると、その進行が遅延する傾向であり、収束する回転回数も約 800 回転以上を必要とした。ここで、回転速度について、20 rpm から 70 rpm までの進行曲線がほぼ同一の曲線となった回転速度の中で、最も回転速度の高い 70 rpm を、臨界回転速度 **Critical Rotation Speed (CRS)** と定義した。すなわち、CRS 以下の回転速度では、回転速度に関らず、熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線は変化せずほぼ同一となり、回転速度よりも回転回数が重要な因子であることが示唆された。20 rpm から 70 rpm までの回転速度においては、回転回数を一致させることによって、同じ滑沢混合の状態を得ることが可能であることが示唆された。

他の充填率 (17.5、52.6 及び 70.2 %) においても、同様に様々な回転速度での進行曲線を取得した。それぞれの充填率において回転速度を変動させた進行曲線を Fig. 2-2、2-3 及び 2-4 に示す。これらの進行曲線は、上記で示した充填率 35.1 % の結果と同様の傾向、すなわち CRS の存在する進行曲線が得られた。以上により、CRS 以下の回転速度では、滑沢混合の進行曲線は同様の曲線となり、回転速度よりも回転回数が重要であることが示唆された。一方 CRS を超えた回転速度では、滑沢混合の進行曲線が遅延する傾向を認めた。また、充填率ごとの CRS は異なり、また充填率 4 条件の結果から、CRS 以下の回転速度での進行曲線どうしを比較すると、充填率が增大するに伴い、滑沢混合の進行曲線が徐々に遅延する傾向を認めた。他のタイプの混合機において、一般的に混合機内の充填率が高くなるに伴い混合効率が低下する報告<sup>17,74,77,78)</sup>がされており、本研究においても混合機内の充填率が增大するに伴い、混合機内の混合粉体の占有率が高くなることで、混合効率が低下したと推察された。

本研究では、充填率によって CRS は変動し、CRS 以下の回転速度においては、熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線は、回転速度の影響を受けず、混合機の回転回数と充填率による影響を認めた。これらの結果について、さらに詳細な滑沢混合の製造パラメータの変動によるその過程への影響、また

そのメカニズムについて評価するため、まず実際の混合機内の状況を把握する目的で回転体での粉体の流動状態を評価した。さらに前章にて認めた滑沢混合過程の2相性の観点から、様々な回転速度や充填率における熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線を詳細分析し、滑沢混合過程と各パラメータとの関連性を評価した。

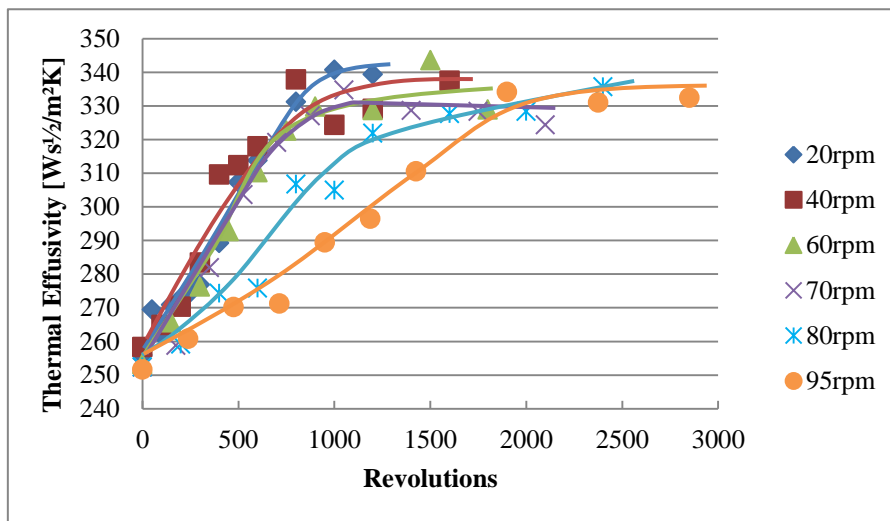


Fig. 2-1 滑沢混合過程における熱浸透率の変化  
 [充填率 = 35.1 % (0.4 kg)、回転速度 = 20/40/60/70/80/95 rpm]

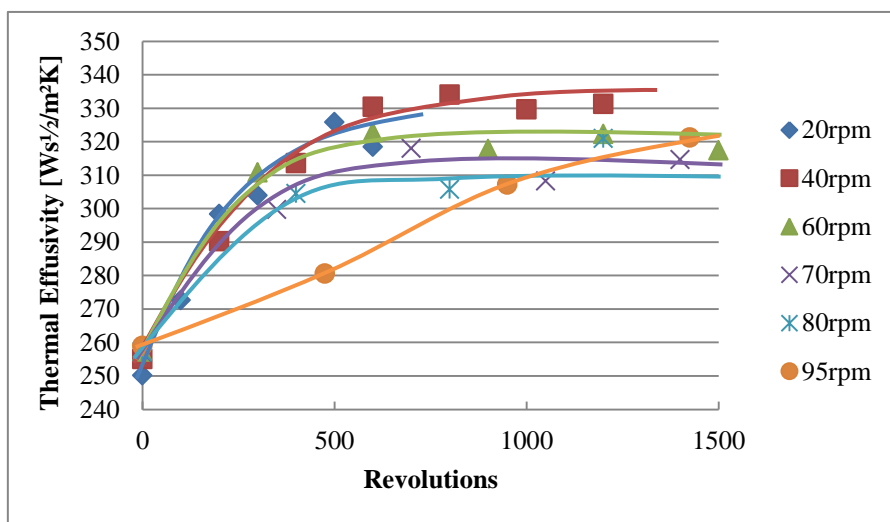


Fig. 2-2 滑沢混合過程における熱浸透率の変化  
 [充填率 = 17.5 % (0.2 kg)、回転速度 = 20/40/60/70/80/95 rpm]

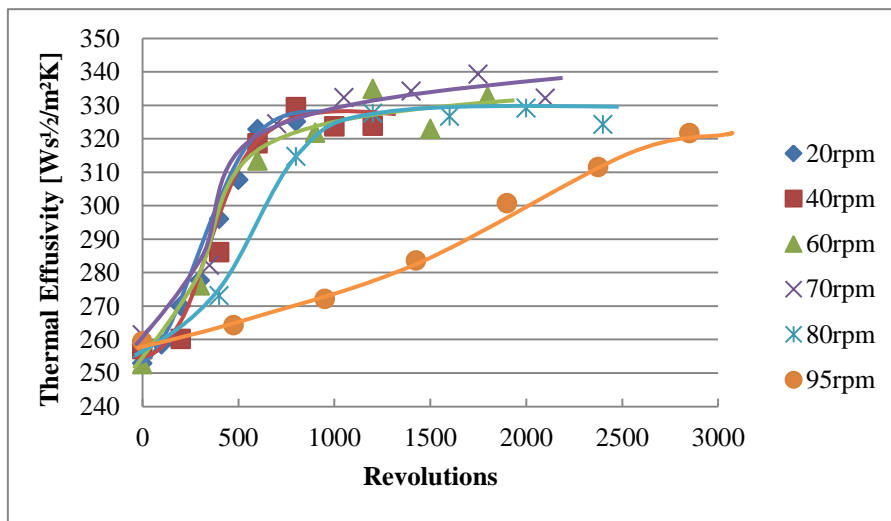


Fig. 2-3 滑沢混合過程における熱浸透率の変化  
 [充填率 = 52.6 % (0.6 kg)、回転速度 = 20/40/60/70/80/95 rpm]

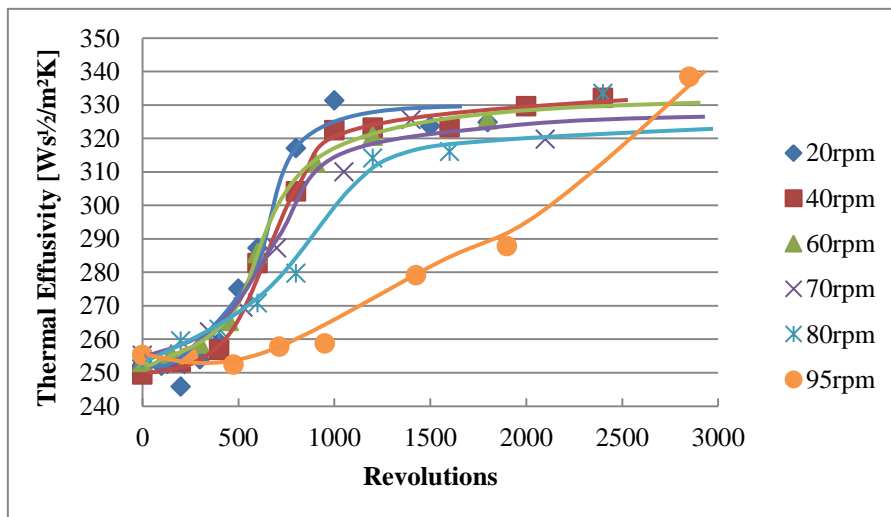


Fig. 2-4 滑沢混合過程における熱浸透率の変化  
 [充填率 = 70.2 % (0.8 kg)、回転速度 = 20/40/60/70/80/95 rpm]

## 第2節 滑沢混合過程と粉体の流動状態の関連性評価

CRS 以下の回転速度では、いずれの回転速度においても熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線は、ほぼ同一の曲線であった。一方で、CRS を超えた回転速度では、CRS 以下の回転速度の進行曲線よりも遅延する結果であった。これらの現象の原因は、実際の混合機内の粉体流動が回転速度や充填率によって変動し、滑沢混合の進行に影響していることと推察された。

回転中の粉体の流動を詳細に評価するため、REVOLUTION Powder Analyzer (RPA) 装置を用いた。RPA は、回転中の粉体の流動状態のデジタルカメラを用いた画像解析により、粉体の動的な物理的特性を分析し、粉体の流動性、凝固性など粉体の物理的特性の動的評価の数値化が可能となる。これらのデータは、様々な工程への適用性の評価、すなわち混合、打錠などの製造での搬送性に関連する粉体挙動の物理的特性を数値化することが可能となる。RPA の測定項目は、なだれ流動間隔時間 (Time Interval between Avalanches)、安息角 (Repose Angle) 及びなだれ力 (Avalanche Power) などがある。一般的に、粉体の流動性が良好な場合、これらの値が低くなる。具体例として、RPA を用いた乾式整粒工程における粉体の物理化学的特性評価の報告<sup>79)</sup> 等がある。

本研究では、RPA の測定ドラムの回転速度を変動させ、取得される画像の変化、また実際の流動性の指標を測定することで、混合機の回転中の粉体の流動状態を評価した。測定ドラムの回転速度を 18 条件 (1、5、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140 及び 150 rpm)、測定粉体の充填率を 3 条件 (21.1、42.8 及び 75.3 %) の合計 54 条件を RPA にて測定し、回転速度と充填率の変動が測定ドラム内の粉体流動に及ぼす影響を評価した。充填率 42.8 % の時に回転速度を変動させた際に取得した画像を Fig. 2-5 に示す。その結果、低い回転速度では、測定ドラム内の粉体の流動状態はなだれ流動であり、測定ドラムの回転速度が高くなるにつれ、なだれ流動回数の頻度が増加する傾向にあった。そして、回転速度が 70 rpm を超えると粉体が持ち上がり始め、なだれ流動が消滅する傾向にあった。さらに速い回転速度の状況下においては、粉体は測定ドラムの壁に押し付けられ、遠心力によって測定ドラムと一緒に回転する状況であった。同様にその他の充填率 (21.1 % 及び 75.3 %) においても、測定ドラムの回転速度が増大するに伴い、なだれ流動が消滅する回転速度を認めた。これら RPA で取得した画像と熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線の両者を比較すると、各充填率での CRS となだれ流動の有無との間に関連性が見受けられた。

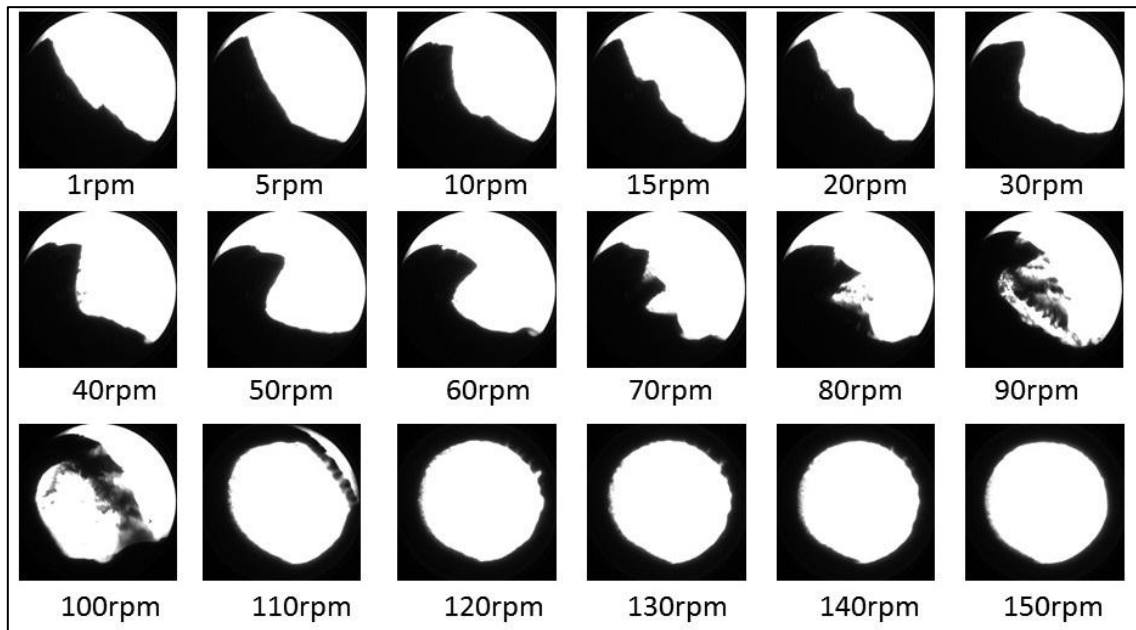


Fig. 2-5 各回転速度における回転中の粉体流動の変化（RPA での取得画像）

[充填率 = 42.8 %、回転速度 = 1/5/10/15/20/30/40/50/60/70/80/90/100/110/120/130/140/150 rpm]

なだれ流動が消滅する回転速度を明確にし、その関連性を数値化する目的で、回転速度を変化させた際の RPA での Avalanche Power の変動について評価した。Avalanche Power は、回転中の個々のなだれ開始前と終了時の位置エネルギー差の合計をなだれ回数で割ったものである。すなわち一回転あたりの位置エネルギー変化の平均値となる。測定粉体の流動性が良好であり比較的高い頻度でなだれ流動している時、Avalanche Power は低い値を示す。

各充填率（21.1、42.8 及び 75.3 %）において、回転速度（1、5、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130 及び 140 rpm）を変動させた時の Avalanche Power の測定結果を Fig. 2-6 に示す。充填率が 42.8 % のとき、80 rpm までは Avalanche Power に大きな変化を認めなかった。しかし、80 rpm 以上になると、Avalanche Power は急激に上昇した。これは、混合機内の粉体が遠心力によって持ち上がり、なだれ高さが著しく変化し、急激に上昇した結果と推察された。さらに、110 rpm 以上の回転速度においては反対に低い値となった。これは、測定ドラム内の粉体流動がなだれ流動ではなく、粉体が測定ドラムに内壁に押し付けられ、混合機と粉体が完全に一緒に回転したことで、なだれ流動が完全に消滅した結果、Avalanche Power の値が低くなったものと推察された。

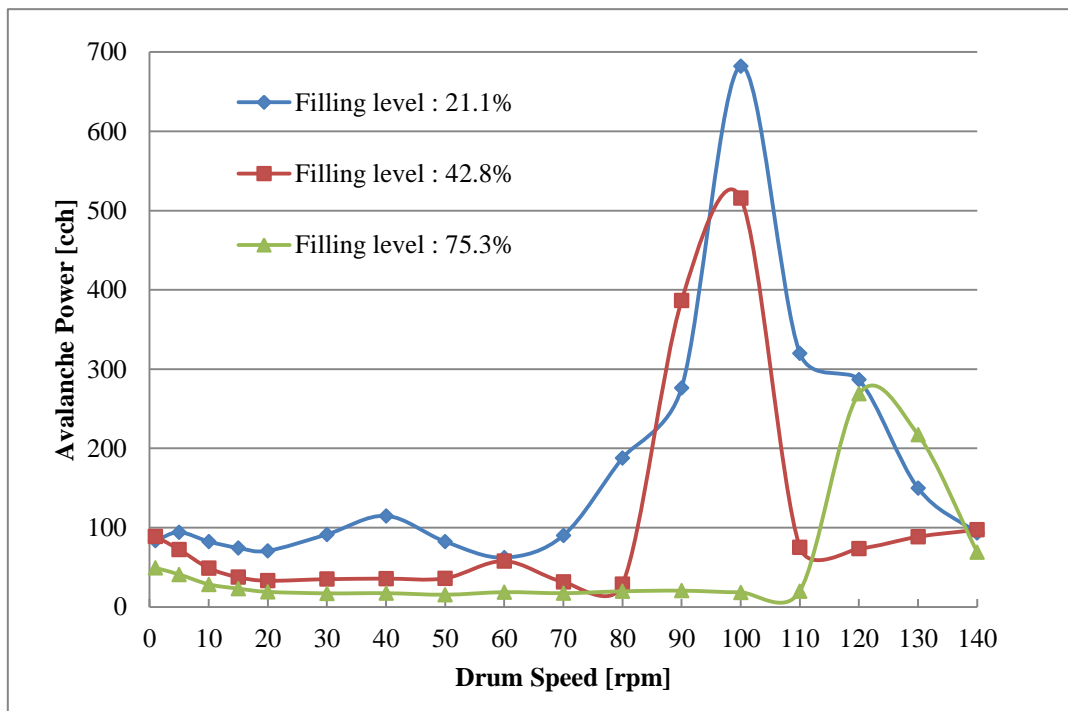


Fig. 2-6 各回転速度における Avalanche Power の変化

[充填率 = 21.1/42.8/75.3 %、回転速度 = 1/5/10/15/20/30/40/50/60/70/80/90/100/110/120/130/140 rpm]

回転速度と各充填率でのなだれ流動の有無をより詳細に評価するため、測定ドラム内の粉体に働く力の指標としてフルード数を用いた。なだれ流動の発生は、粉体に加わる遠心力と重力のバランスが密接に関連していると推察されたためである。フルード数は式 (2-1) で表され、遠心力を重力加速度で割ったものである。

$$Fr(\text{Froude Number}) = \frac{\text{centrifugal force}}{\text{gravity force}} = \frac{mr\omega^2}{mg} = \frac{r(2\pi N)^2}{g} = \frac{4\pi^2 N^2 r}{g} \dots\dots(2-1)$$

ここで、 $\omega$  は角速度 ( $s^{-1}$ )、 $N$  は回転速度 ( $1/60 s^{-1}$ )、 $r$  は回転半径 (m)、 $g$  は重力加速度 ( $m/s^2$ ) である。フルード数を用いることにより、回転体中の粉体流動について、回転半径に関係なく、回転体中の粉体へ働く力の議論が可能となる。すなわち、本研究では、僅かに容量が異なる TM-2 と RPA の両者の関連性についてフルード数を用いることで、回転速度となだれ流動の関連性を結びつけた。

検討にあたり、CRS での臨界フルード数を Critical Froude Number (CFN) と定義した。RPA での各充填率 (21.1、42.8 及び 75.3 %) での Avalanche Power の測定結果である Fig. 2-6 で確認された各 CRS は 70、80 及び 110 rpm であり、この時の CFN は、0.27、0.36 及び 0.68 であった。このことから、充填率が增大するに伴い CRS 及び CFN は増大した。これら CRS 及び CFN を使い、RPA でのなだれ流動と充填率との関係を、TM-2 における熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線と比較した。

Fig. 2-1、2-2、2-3 及び 2-4 に示す熱浸透率で求めた TM-2 における滑沢混合の進行曲線から、各充填率 17.5、35.1、52.6 及び 70.2 %における CRS は、60、70、70 及び 80 rpm であり、この時の CFN を算出すると、0.27、0.37、0.37 及び 0.48 であった。これら熱浸透率のモニタリング及び RPA での CFN の結果から、充填率と CFN の関係について Fig. 2-7 に示す。その結果、CFN と充填率は強い相関関係を示し、充填率が增大するに伴い CFN も増大した。これら結果から、高い回転速度における進行曲線の遅延には、混合機内のなだれ流動の有無が大きく影響しており、回転速度が Fig. 2-7 に示す各充填率によって決まる CRS 及び CFN 以上となる場合に、なだれ流動が消滅することが遅延の原因と推察された。

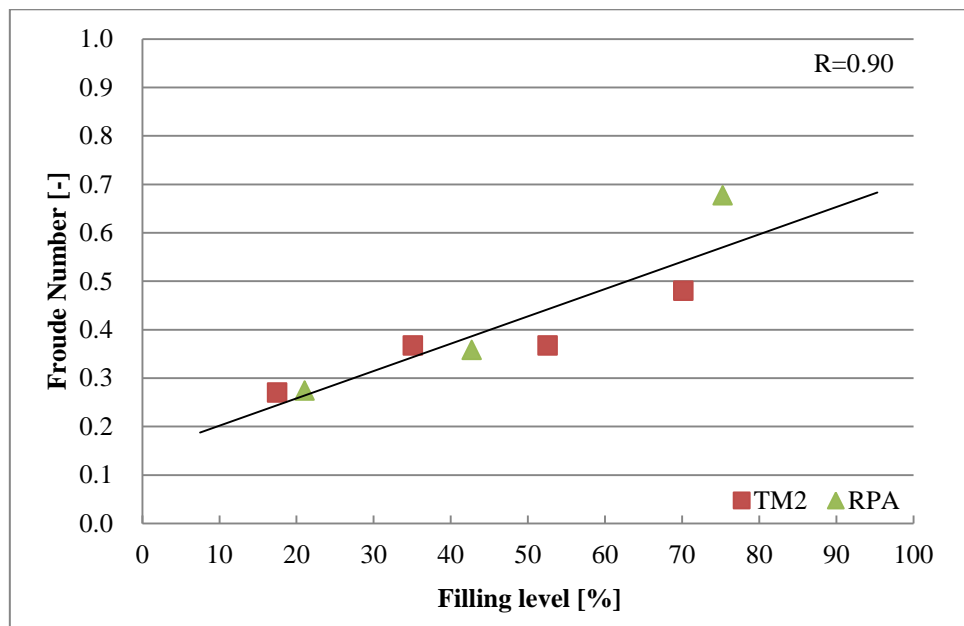


Fig. 2-7 充填率と CFN の関係  
[TM-2 及び RPA]

Inoue<sup>80)</sup> らは、水平回転容器型混合機における粉体流動において、Mixing Zone と Stagnant Zone (Fig. 2-8) が存在することを報告している。Mixing Zone では、混合中の混合機内の粉層表面にて滑り落ちる過程で混合が行われており、一方 Stagnant Zone は、混合機の内壁と同様に回転し、持ち上がる流動のみで混合は進まないことを報告している。これらの報告から、CRS 及び CFN より高い回転速度では、遠心力が増大することで、混合で必要とされる Mixing Zone での適切ななだれ流動を確保できないことから、結果的に混合効率が低下し、滑沢混合の進行曲線の遅延を招くと推察された。適切な滑沢混合のためには、粉体が滑り落ちる Mixing Zone で生じるなだれ流動を確保することが重要となる。また充填率によって CRS 及び CFN が異なる理由は、Mixing Zone と Stagnant Zone の割合が異なることが原因と考えられ、充填率は混合効率に影響を及ぼす非常に重要なパラメータであることが示唆された。すなわち、適切な滑沢混合のためには、混合機内のなだれ流動を確保することが重要であり、確保可能な回転速度の範囲が充填率によって変化することが示唆された。なだれ流動が確保された CFN 以下の回転速度の条件下では、回転速度に関係なく熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線が同様の傾向とな

り、混合機のパラメータとして回転速度ではなく、回転回数が重要であることを確認した。CFN を超える回転速度条件下においては、**Mixing Zone** でのなだれ流動が消滅することにより混合の進行が遅れ、結果的に CFN 以下の回転速度と比べて遅延する進行曲線となったと推察された。

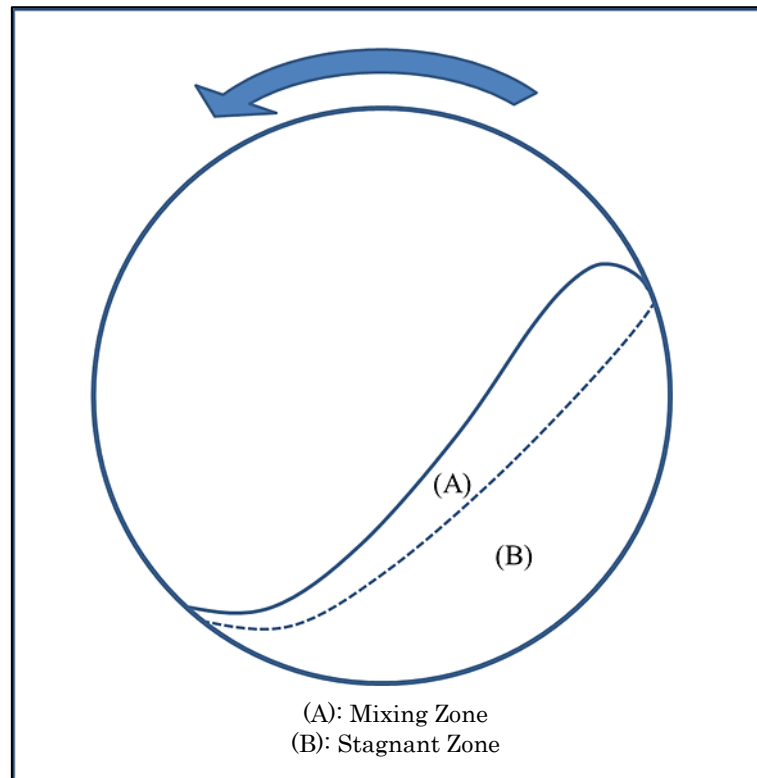


Fig. 2-8 混合機内の Mixing Zone と Stagnant Zone のイメージ図



### 第3節 滑沢混合過程の2相性の分析評価

熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線について、2相性による詳細解析を実施した。得られた進行曲線がシグモイド曲線であることから、ゴンペルツ曲線を適用して解析した。ゴンペルツ曲線を利用した成長曲線の解析方法は、様々な分野（生態学、植物病理学、コンピューターのソフトウェア開発等）<sup>81-83)</sup>で適用されている。ゴンペルツ曲線のデータ解析方法は、点対称でない成長曲線に適用される。ゴンペルツ曲線を適用する成長曲線は、最初は徐々に増加し、その後途中から急激に増加、最終的に限界値に近づく増殖曲線である。これら特徴により、本研究で得られた熱浸透率の成長曲線をゴンペルツ曲線に適用して解析した。これまでも滑沢混合の2相性の評価に関して、Kikuta<sup>29)</sup>らが、滑沢混合時間と錠剤硬度を片対数グラフにて分析している。その結果、滑沢混合時間が進むに伴い錠剤硬度が低下し、またその傾きが大きく変化する地点が存在する2相性であることを報告している。しかしながら、これら報告は滑沢混合進行を直接的に捉えたものを解析していないことから、本研究では直接滑沢混合の進行を捉えることが可能な熱浸透率で求めた進行曲線において、その2相性をより明らかにするため、ゴンペルツ曲線による詳細解析を適用し、回転回数ごとの経時的な熱浸透率の値と最大値（収束値）の差を算出し、片対数グラフにて評価した。

充填率 35.1%、回転速度を 20、40、60、70、80 及び 95 rpm と変動させた際の解析結果を Fig. 2-9 に示す。その傾きが大きく変化する地点までが第1相目であり、熱浸透率の値は僅かに減少するのみであった。その後は第2相目となり、急激な減少を認め、これは回転速度に関係なく同様の傾向を認めた。第1相目の終了する地点、すなわち第1相と第2相の交点を **Intersection Point of the First and the Second phases (IPFS)** と定義し、各回転速度の IPFS を求めた結果も Fig. 2-9 に示した。その結果、回転速度 20~70 rpm での IPFS はあまり大きく変化しなかったが、回転速度が 80 rpm 以上では、IPFS はより多くの回転回数を必要とした。これらの結果は、Fig. 2-1 にて認められた CRS 以下の回転速度での進行曲線の一致、及び CRS を超えた回転速度での進行曲線の遅延と同様であることを確認した。他の充填率（17.5、52.6 及び 70.2%）における滑沢混合の進行曲線も同様に解析し、Fig. 2-2、2-3 及び 2-4 の結果と比較すると、充填率 17.5% の条件を除き、その他の充填率においても同様の結果であった。充填率 17.5% の条件では、滑沢混合進行の2相性を認めず、単相の進行であった。この理由は、混合機内の粉体自体が非常に少量であり、充填率が極端に低いことから、混合効率が非常に高くなり、すぐに第2相目の進行となったためと推察された。

これら各充填率の様々な回転速度における滑沢混合の進行曲線を、2相性によって詳細解析した結果から、滑沢混合における各パラメータと進行曲線の関係性を詳細に評価するため、各回転速度、各充填率が各相に与える影響を調査した。

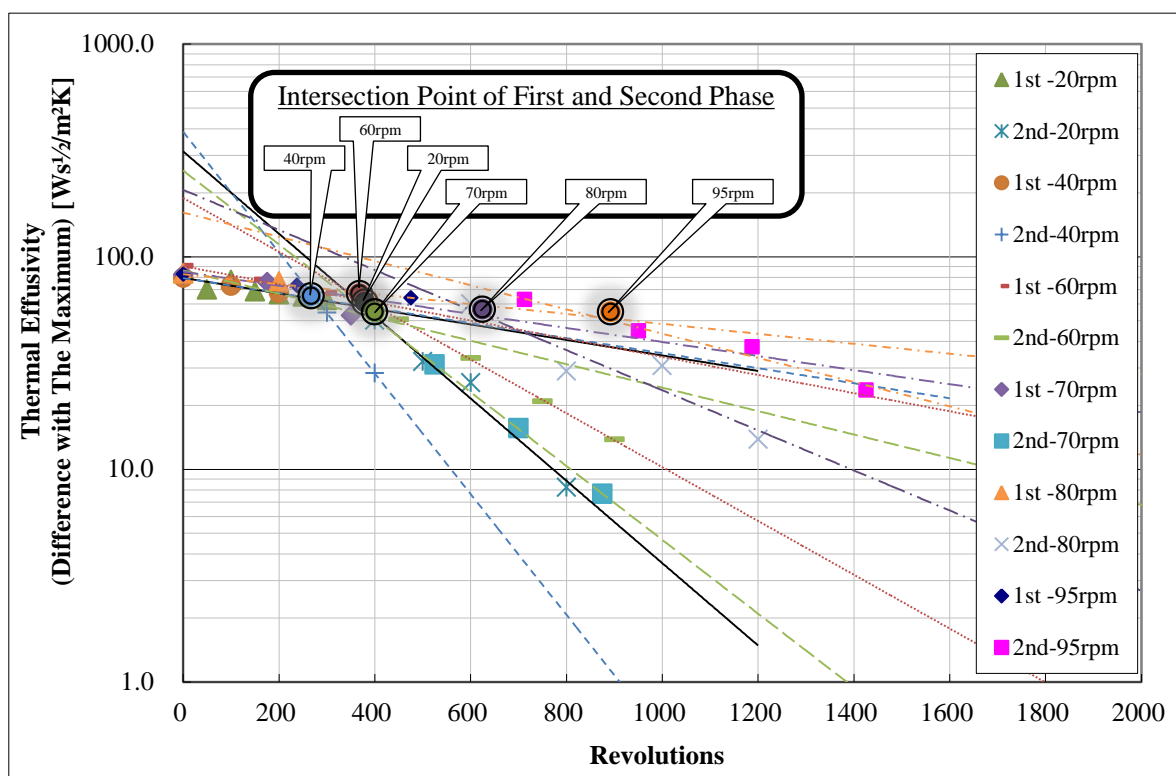


Fig. 2-9 滑沢混合過程における熱浸透率の変化 (2相性の分析評価)

[充填率 = 35.1 %、回転速度 = 20/40/60/70/80/95 rpm]

第一に、各充填率における回転速度と IPFS の関係性について評価した。これは、各充填率における回転速度が滑沢混合進行の第 1 相目の終了に必要な回転回数 (第 1 相目の期間を表す指標) に及ぼす影響の評価である。これらの結果を Fig. 2-10 に示す。先に示したように充填率 17.5 % については 2 相性でないことから記載を省略した。CRS 以下の回転速度においては、IPFS の値は各充填率によって異なるが回転速度の影響を受けず一定であった。一方、CRS を超えた回転速度においては、IPFS に達するまでの回転回数は、回転速度の増大に伴い、より多くの回転回数を必要とした。これらの結果より、充填率 35.1、52.6 及び 70.2 % の条件下での CRS は、70、80 及び 80 rpm であり、CRS 以下の回転速度の IPFS は、回転速度の影響を受けず、充填率の影響を受けることが示唆された。

第二に、回転速度と第 2 相目の傾き Slope of the Second Phase (SSP) の関係性について評価した。これは、回転速度が第 2 相目の滑沢混合進行速度に及ぼす影響の評価であり、その結果を Fig. 2-11 に示す。その結果、何れの充填率においても 40 rpm が最大となり、40 rpm 以下は、回転速度が増大するに伴い、SSP は増大した。一方、40 rpm 以上では、回転速度が増大するに伴い、SSP は著しく減少した。これは、IPFS の挙動とは異なり、SSP は CRS の影響を受けないことが示唆された。つまり、SSP は CRS の影響は小さいが、回転速度の影響を受けることが示唆された。

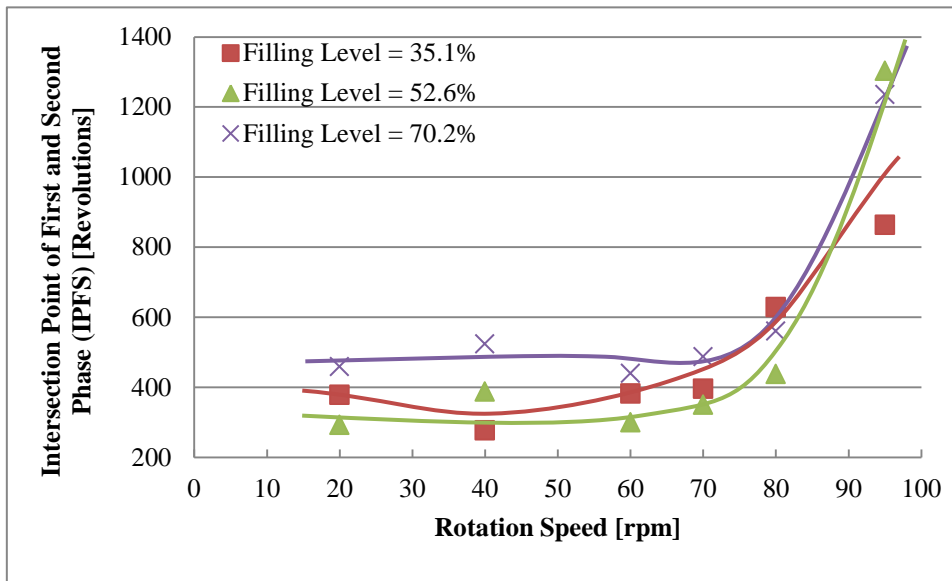


Fig. 2-10 回転速度と IPFS の関係  
[充填率 = 35.1/52.6/70.2 %]

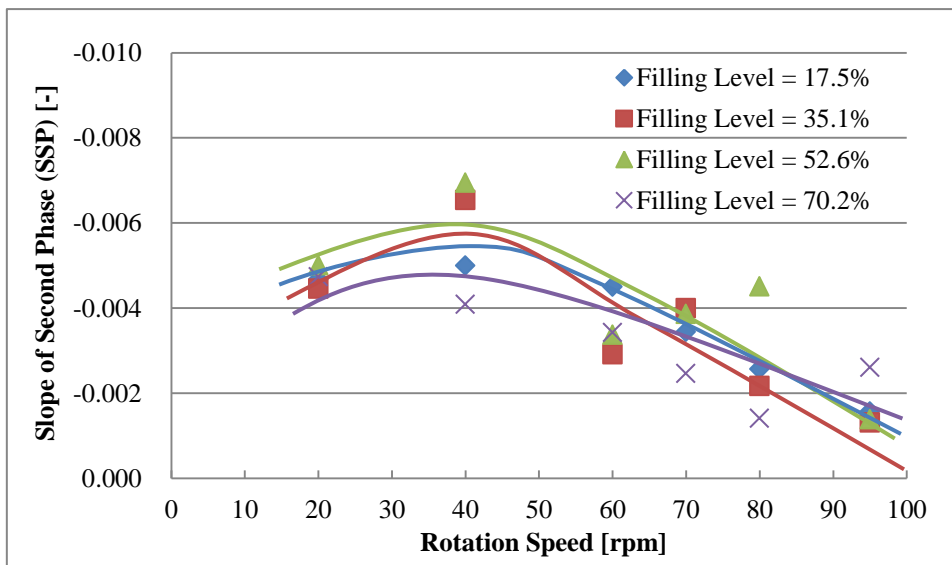


Fig. 2-11 回転速度と SSP の関係  
[充填率 = 17.5/35.1/52.6/70.2 %]

以上の結果から、CRS を超えた回転速度では、IPFS の値は大きくなる、すなわち第 1 相目の終了に必要な回転回数はより多い回転回数を必要とし、CRS と充填率が第 1 相目の進行に影響を及ぼすことが示唆された。また回転速度は第 2 相目の進行に影響を及ぼす因子であることが示唆された。

前章にて、第 1 相目の変化の主な現象は、滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムの分散によって引き起こされる粉体粒子全体のマクロな熱化学的特性の変化であり、第 2 相目の変化の主な現象は、分散された滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムが粉体粒子へ展延及び被覆していくことによる嵩密度の変化と示唆された。これらを考慮すると、第 1 相目の進行は充填率の影響を受け、回転速度ではなく回転回数が重要であり、CRS 以下の回転速度では IPFS は回転速度によらず一定であった。このことから、混合機 1 回転あたりのステアリン酸マグネシウムの分散の程度は一定であることが推察された。一方で、第 2 相目の進行は、回転速度の影響を認めたが CRS の影響を認めなかった。これは、分散された滑沢剤が、混合機内でのなだれ流動に限らず何らかの流動があれば、粉体粒子への展延及び被覆の進行が可能であり、結果的に CRS による影響を認めない結果となったと推察された。

以上のことから、熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線にゴンペルツ曲線を適用し解析することで、その 2 相性を明確にすることができた。その上で、各相の特性、すなわち IPFS や SSP との関係性を評価することで、回転パラメータの変動が滑沢混合過程に及ぼす影響が明らかとなった。

## 第4節 小括

様々な回転速度及び充填率における滑沢混合工程の熱浸透率によるモニタリング結果から、適切に滑沢混合を進行させるためには、回転速度、特に CRS に注意する必要がある。これは、回転速度と充填率が変動した際に熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線、RPA における流動状態の画像及び Avalanche Power の測定結果から、混合に必要な適切ななだれ流動を確保するためには、CRS 以下の回転速度とすることが重要であることが示唆された。また、CRS は充填率の影響を受け、充填率により変動する Mixing Zone と Stagnant Zone の割合によって、滑沢混合に必要ななだれ流動の頻度が変動し、滑沢混合の進行曲線が変動する結果が得られた。さらに、滑沢混合進行のメカニズムを詳細に評価するために、2 相性の観点から熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線を解析した。

滑沢剤の分散が進行する第 1 相目に関しては、前章で示したとおり熱浸透率センサーが主に嵩密度の変化を捉えていることに加え、熱伝導率と熱容量のわずかな変化も捉えている。第 1 相目では、滑沢剤の分散の進行に伴い、粉体全体の熱化学的特性は変化するものの、熱浸透率の値は大きく変化しない。しかし、効果的な滑沢剤の分散のためには、混合機内で適切ななだれ流動を確保することが必要であり、そのためには CRS 以下の回転速度に設定する必要がある。また CRS 以下の回転速度では、混合機 1 回転あたりの滑沢剤の分散の程度は一定と推測され、IPFS はほぼ一定となった。一方、CRS を超える回転速度では、混合機内の粉体は内壁に押し付けられ、混合機と一緒に回転し、なだれ流動が消滅する。これによって、滑沢剤の分散が適切に行われず、結果的に IPFS はより多くの回転回数を必要とする。また充填率は、Mixing Zone と Stagnant Zone の割合を決定し、充填率が増大するに伴い、Mixing Zone の割合が減少し、混合効率が低下する。この結果、IPFS はより多くの回転回数が必要となる。これらの理由から、CRS 以下の回転速度に設定した時の IPFS は、回転速度ではなく充填率によって決定された。

滑沢剤の粉体粒子への展延及び被覆が進行する第 2 相目に関しては、滑沢混合が進行するに伴い、嵩密度が変化し、熱浸透率が上昇する。第 2 相目の進行は、CRS や充填率ではなく、回転速度により影響を受ける結果が得られた。第 2 相目の進行速度である SSP は、回転速度の影響を認めたが、CRS の影響を認めなかった。

上記の通り、回転速度や充填率といった製造パラメータの変動は、滑沢混合過程に複雑な影響を与えることが明らかとなった。これらの中で、回転速度は充填率によって決定される CRS を考慮して決定する必要がある。すなわち、回転速度を CRS 以下とすることにより、適切な滑沢混合の進行に必要ななだれ流動を確保することが重要であることが示唆された。さらに、CRS 以下の回転速度であれば、回転回数の一致により滑沢混合の進行過程が一致することからも、回転回数は重要なパラメータの一つと示唆された。さらに、熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線にゴンペルツ曲線を適用し解析

することで、滑沢混合の2相性が明確となった。さらに回転回数、回転速度及びCRSが各相の特性、IPFSやSSPとの関係性を評価することで、回転パラメータの変動が滑沢混合過程に及ぼす影響が明らかとなった。

### 第3章 固形製剤での混合機の容量と充填率に着目した滑沢混合過程における熱浸透率センサーを用いた滑沢混合メカニズムの評価及びモデルの検証

前章にて、滑沢混合のモニタリング装置として有用性の高い熱浸透率センサーを用い、未だ不明な点の多い滑沢混合の混合機における回転パラメータの変動に着目し、その過程への影響を調査した。その結果、詳細な解析、すなわち粉体流動状況や2相性等による解析から、混合に必要な適切ななだれ流動を確保するには、CRS以下の回転速度であることが重要であり、さらに回転速度よりも回転回数が重要なパラメータであることが示唆された。また2相性の解析から滑沢混合の詳細な進行が明らかとなり、回転パラメータの変動が各相にどのような影響を及ぼすかが分かった。本章では、前章に続き未だ不明な点の多い滑沢混合の製造パラメータの変動によるその過程への影響、またそのメカニズムについても検討し、混合機の容量と充填率の変動が滑沢混合過程にどのような影響を及ぼすかを検討した。

混合過程では様々な容量及び形状の混合機が使用<sup>12)</sup>されており、その充填率も様々である。それらの容量は、実験室規模の2L程度から、商業生産規模では500Lになり、特に大きいものでは3000Lにもなる場合がある。混合機の容量及び充填率の変更は、開発初期の工業化検討時だけでなく、製造販売承認後の製品の物量変動時などに頻繁に発生する。これらの変更による混合条件の相違が、混合の進行度に及ぼす影響について把握することが重要となる。混合メカニズムについては、様々な研究報告<sup>53, 74-77, 85)</sup>があるが、これらの報告は前章でも述べたように、濃度、密度及び粒子径の比較的近い2成分等で評価しており、単純な混合事例での検証が多い。滑沢混合は微量の滑沢剤を均質的に分散することが目的ではなく、目標とする最終的な錠剤の物理化学的特性に著しい影響を与えない範囲で、製造性に影響する粉体流動性の確保及び装置への付着防止が目的である。これらの目的から、非常に小さい粒子径である滑沢剤の微量成分の混合である滑沢混合のメカニズムについて検討する必要がある。その中で、混合機の容量及び充填率の影響に関して、いくつかの報告<sup>32, 33, 35, 84-86)</sup>があり、Bolhuis<sup>85)</sup>らの報告では、様々な混合機の容量及び充填率を用いて滑沢混合過程、そのメカニズムを評価している。しかし、結果的に得られた錠剤硬度で評価しているため、滑沢混合進行自体を直接評価しているとは言えない。このように、混合機の容量及び充填率の両変動が滑沢混合の進行過程に及ぼす影響を議論している報告は無い。そこで前章に続き、熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線の解析を行うことで、未だ不明な点の多い滑沢混合における混合機の容量及び充填率の変動が滑沢混合過程へ与える影響について検討した。具体的には、水平回転容器型混合機（タンブラー混合機）を用い、混合機における混合機の容量と充填率の変動が滑沢混合過程に及ぼす影響について検討した。さらに、製造パラメータの変動時においても、滑沢混合の進行状況を予測することが可能な汎用的なモデルについて検討した。

## 第1節 様々な充填率と混合機容量における滑沢混合過程におけるモニタリング評価

タンブラー混合機 TM-20 (20 L / 18.7 rpm) における各充填率 (8.8、17.5、35.1、52.6、70.2 及び 87.7 %) での滑沢混合経時の熱浸透率の変化を Fig. 3-1 に示す。滑沢混合前の熱浸透率は約  $255 \text{ W s}^{1/2}/\text{m}^2\text{K}$  であったが、経時的に上昇し、最終的には約  $335 \text{ W s}^{1/2}/\text{m}^2\text{K}$  に収束することを確認した。これらの結果は、前章及びその他の報告<sup>69,70</sup>と同様の結果であった。充填率の変動が滑沢混合の進行曲線に及ぼす影響評価については、充填率が増大にすにに伴い、回転回数あたりの熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線は遅延する傾向となった。すなわち、低充填率側では進行曲線の遅延を認めなかったが、高充填率側では充填率が増大するに伴い、進行曲線の著しい遅延を確認した。最も充填率の高い 87.7 % での進行曲線は、検討した充填率の中で最も遅延した進行曲線となった。加えて、最も充填率の低い 8.8 % の進行曲線の収束値は、その他の充填率の収束値よりも低い値となった。8.8 % の充填率では、他の充填率と比較して充填率が著しく低いために、実験時に混合機内壁の混合粉体が接触しない回転軸中心付近に滑沢剤の付着が観察された。これら混合機内への滑沢剤の付着によって混合粉体中の滑沢剤量が減り、結果的に他の充填率と比較して熱浸透率の収束値が低くなったと考えられた。

TM-20 (20 L / 18.7 rpm) 以外の TM-50 (50 L / 16.4 rpm) 及び TM-100 (100 L / 14.3 rpm) においても同様の検証を実施した。これら 3 種の相似形である混合機の回転速度は、フルード数が一定となるように設定した。これらの結果を Fig. 3-2 及び 3-3 に示す。TM-50 (50 L) 及び TM-100 (100 L) の滑沢混合の進行曲線は TM-20 (20 L) の結果と同様に、滑沢混合前の熱浸透率は約  $255 \text{ W s}^{1/2}/\text{m}^2\text{K}$  から上昇し、最終的に約  $335 \text{ W s}^{1/2}/\text{m}^2\text{K}$  に収束した。以上のことから、混合機の容量に関係なく、熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線は TM-20 (20 L) と同様であり、充填率が増大するに伴い、進行曲線が遅延する傾向を認めた。



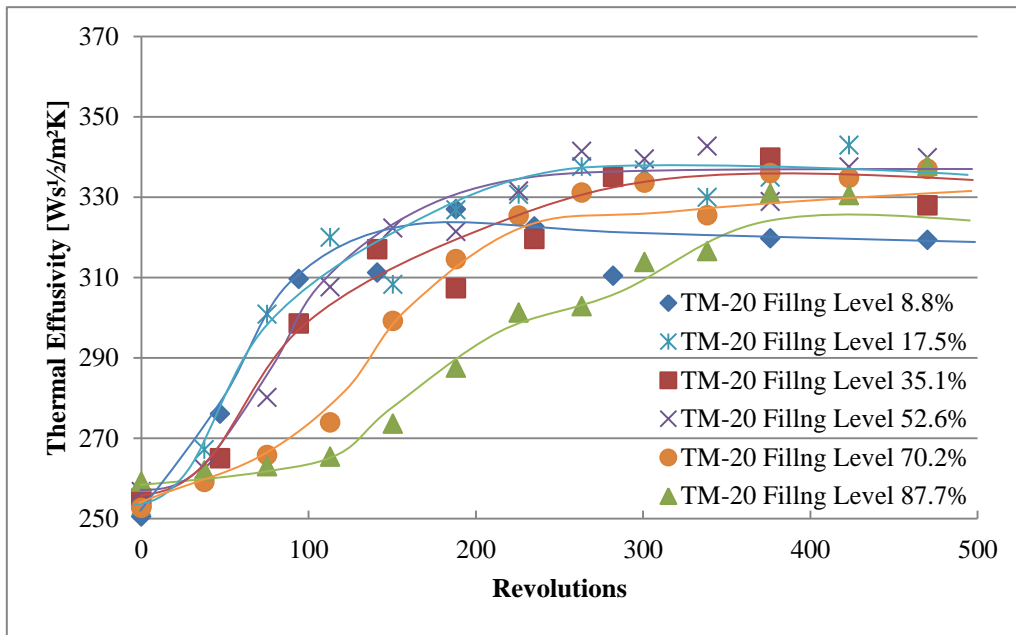


Fig. 3-1 滑沢混合過程における熱浸透率の変化  
 [TM-20、充填率 = 8.8/17.5/35.1/52.6/70.2/87.7 %]

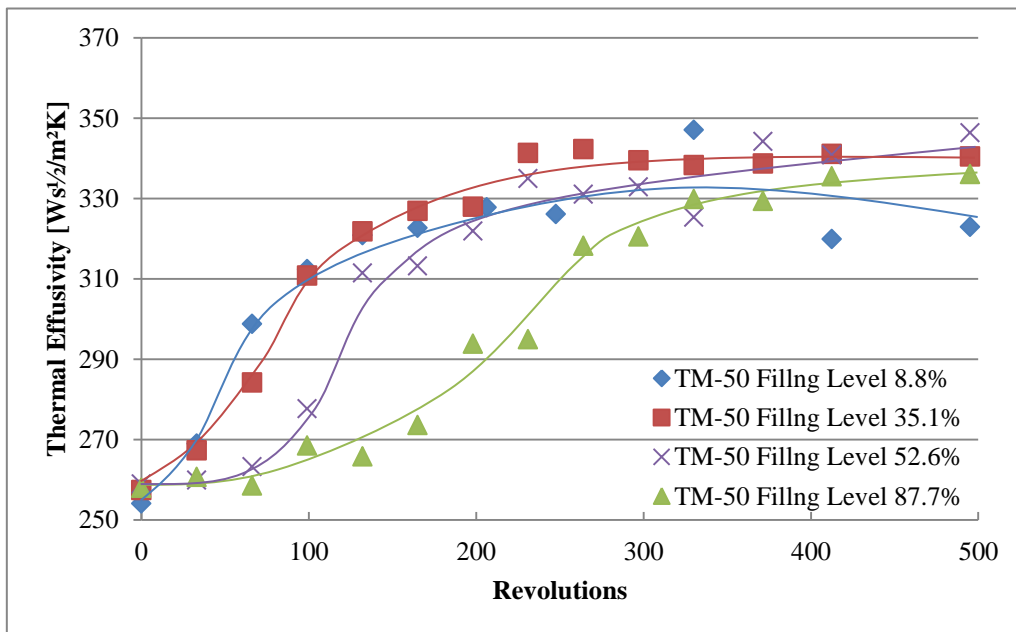


Fig.3-2 滑沢混合過程における熱浸透率の変化  
 [TM-50、充填率 = 8.8/35.1/52.6/87.7 %]

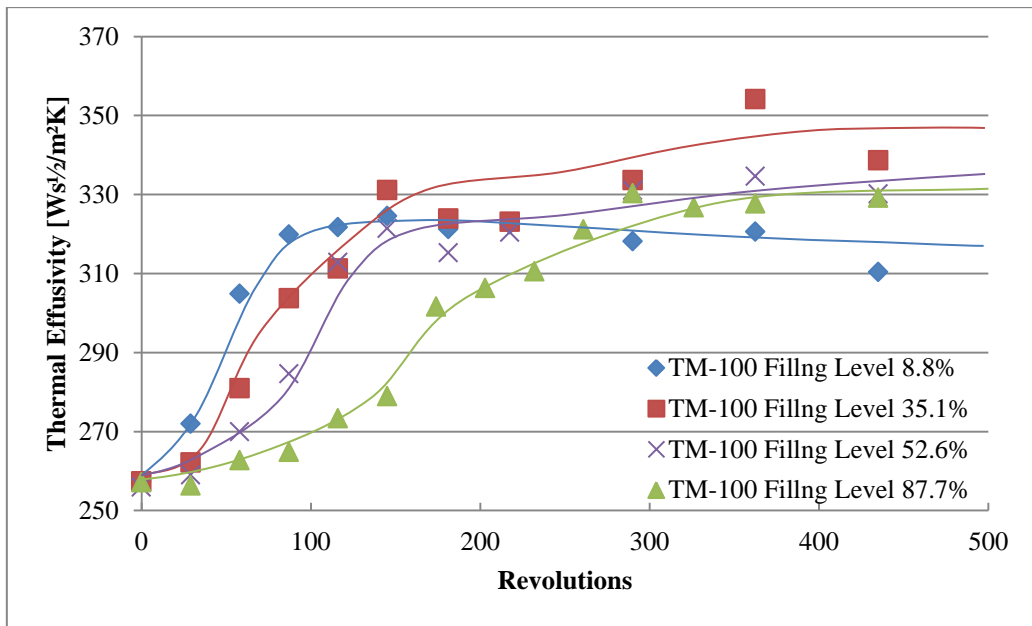


Fig.3-3 滑沢混合過程における熱浸透率の変化  
 [TM-100、充填率 = 8.8/35.1/52.6/87.7 %]

これらの異なる容量の混合機における各充填率（8.8、35.1、52.6及び87.7%）ごとの熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線の結果を Fig. 3-4、3-5、3-6及び3-7に示す。これらの結果から、滑沢混合の進行は混合機の回転回数に関数であり、熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線は、混合機の容量に関係なく一致した。すなわち、検討した範囲では混合機の容量に関係なく、充填率及び混合機の回転回数を一致させることによって同じ滑沢混合の状態を得ることが可能であった。

第1章及び第2章にて、熱浸透率センサーは、主に嵩密度の変化を捉え、僅かであるが熱伝導率と熱容量の変化もまた捉えることができ、滑沢混合過程が2相性であることが示唆された。第1相目では、滑沢剤の分散が進行するに伴い、混合粉体全体の熱特性が変化するが、熱浸透率の値としては大きく変化しない。また、第1相目の滑沢剤の効果的な分散のためには、混合機内でのなだれ流動が必要であった。次に第2相目では、滑沢剤による粉体粒子への展延及び被覆が生じる。このため第1相目と比較して、第2相目の熱浸透率の変化は異なり、滑沢剤が粉体粒子へ展延及び被覆するに伴い、嵩密度が上昇するとともに熱浸透率は上昇する。

これらの結果から、滑沢混合進行は検討した範囲で混合機の容量に関係なく、充填率によって決定されることが示唆された。次節以降では、実際の滑沢混合中の回転混合機内のなだれ流動を分析し、さらに得られた様々な充填率と混合機の容量における熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線について、2相性の観点から解析する。これにより、熱浸透率で求めた進行曲線の解析、なだれ流動、混合機の容量、充填率の関連性を評価する。

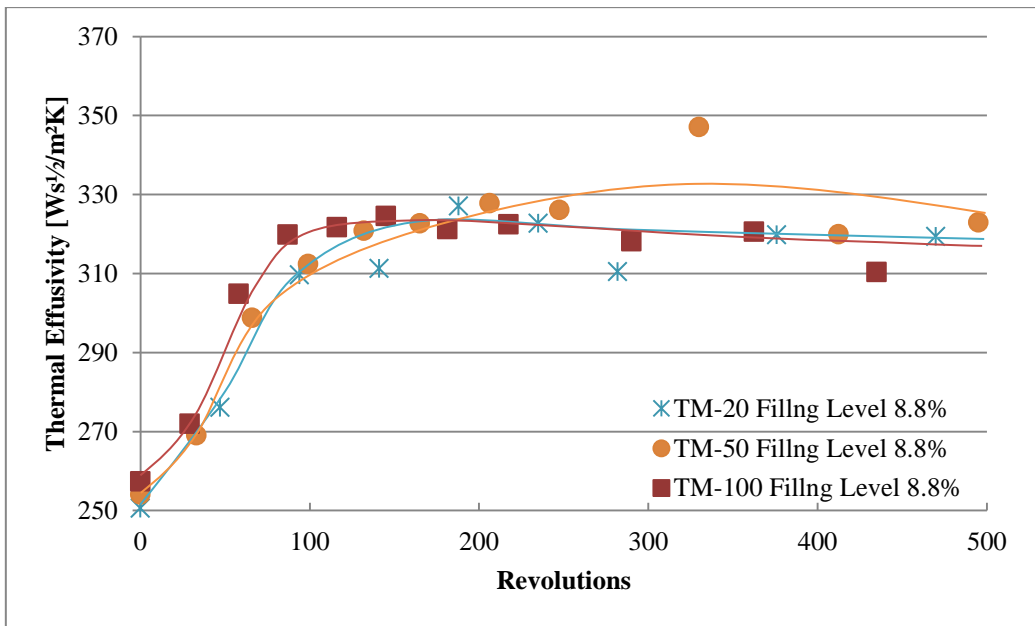


Fig. 3-4 滑沢混合過程における熱浸透率の変化  
 [TM-20/TM-50/TM-100、充填率 = 8.8 %]

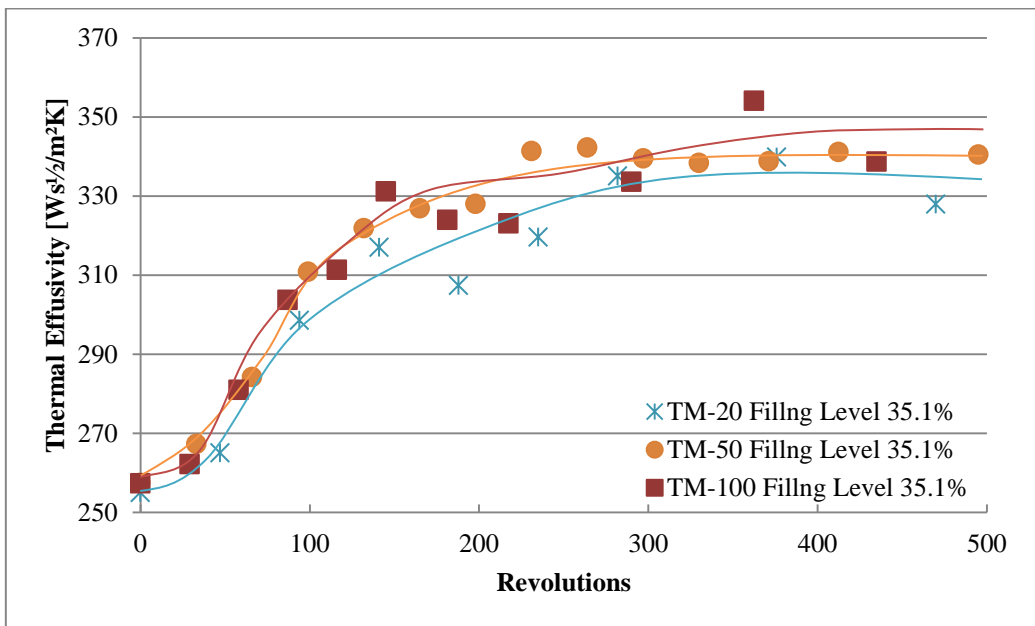


Fig. 3-5 滑沢混合過程における熱浸透率の変化  
 [TM-20/TM-50/TM-100、充填率 = 35.1 %]

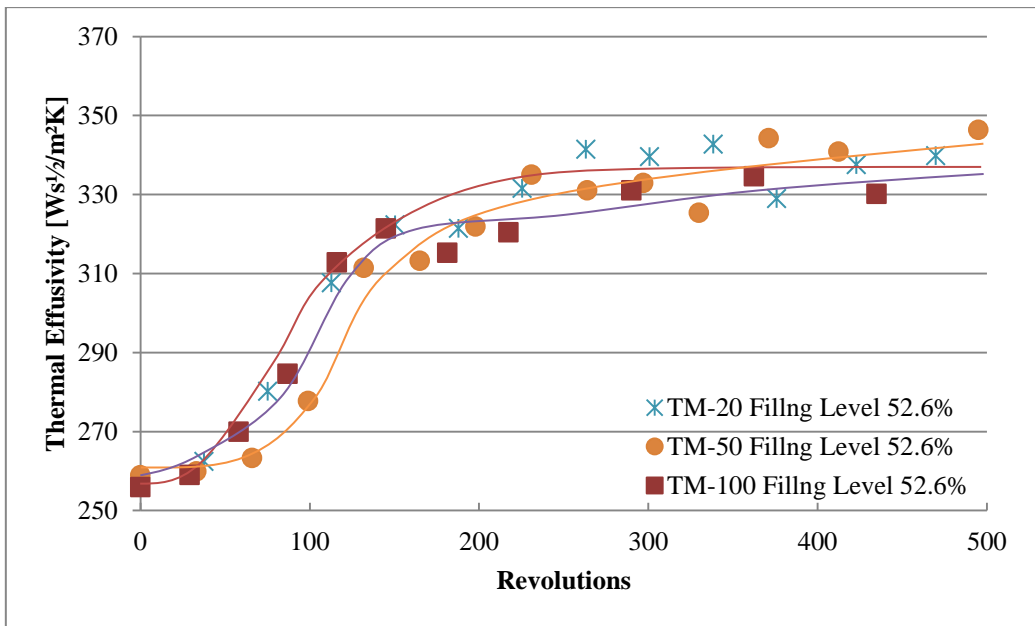


Fig. 3-6 滑沢混合過程における熱浸透率の変化  
 [TM-20/TM-50/TM-100、充填率 = 52.6 %]

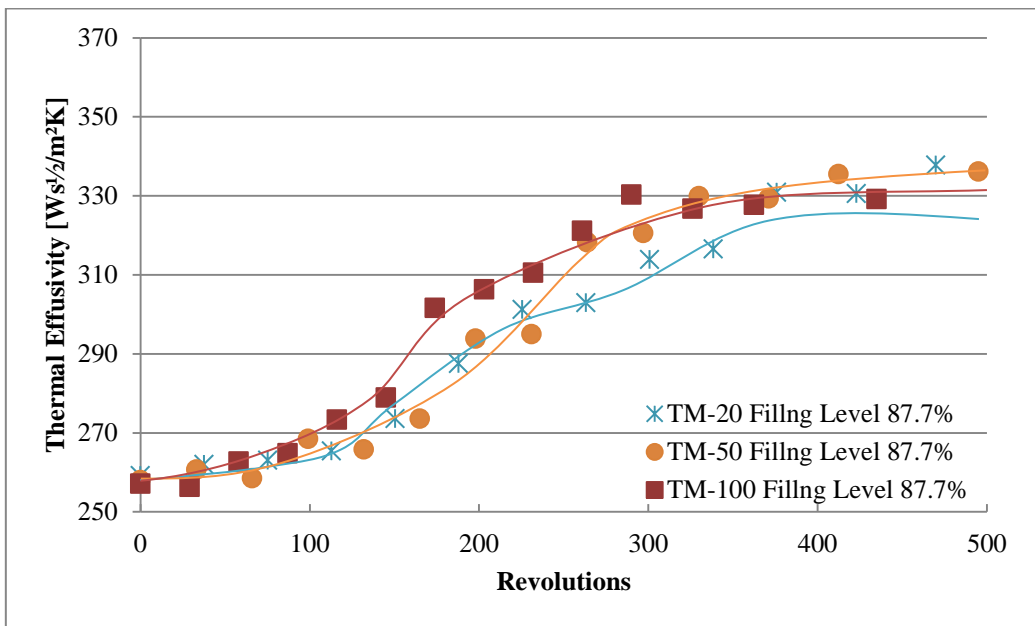


Fig. 3-7 滑沢混合過程における熱浸透率の変化  
 [TM-20/TM-50/TM-100、充填率 = 87.7 %]

## 第2節 滑沢混合過程と粉体の流動状態の関連性評価

熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線は、充填率ごとに異なる進行曲線であった。これらの現象の原因をより理解するために、滑沢混合中における回転容器内の粉体流動を検証した。前章でも使用した RPA は、回転混合機中のストレスのかかった状況下における詳細な動的な粉の流れを分析することが可能である。前章では、混合機内の粉体流動はなだれ流動であり、このなだれ流動の指標 (Avalanche Power)、回転速度、充填率の関係性について評価した。この結果から、適切な滑沢混合のためには、なだれ流動の重要性が示唆された。本章では、RPA を用いて充填率の変動がなだれ流動の発生頻度に及ぼす影響に着目し、充填率の変動時の Time Interval between Avalanches (TIA) への影響を評価した。

RPA で充填率 (10、20、30、40、50、60、70、80、及び 90 %) を変化させて TIA への影響を詳細に評価した。測定にあたり、回転混合機内の粉体流動をより単純化するため、また正確な測定を目的として乳糖 (タブレットス 80) 単独で評価した。この理由は、滑沢剤を加えた場合、RPA の測定中に滑沢混合が進行することにより粉体流動状態が変化し、TIA の正確な測定ができなくなるためである。これらの充填率を変動させた場合の TIA の測定結果を Fig. 3-8 に示す。TIA は約 2.1 秒から約 4.3 秒まで変化し、TIA と充填率は相関する結果を認めた。充填率が增大するに伴い TIA が増大し、なだれ流動の頻度が減少する傾向を認めた。

これらの結果より、充填率と粉体流動の詳細な関係が明らかとなった。また、Mixing Zone 及び Stagnant Zone の観点<sup>80)</sup>では、第2章にて適切な滑沢混合のためには、Mixing Zone の表面層での流れ落ちる流動の確保が重要であった。さらに、Mixing Zone と Stagnant Zone の割合は充填率によって決定されるとともに、これはなだれ流動の頻度及び混合効率にも重要な影響を及ぼす。Mixing Zone となだれ流動の頻度は、前章の結果からも滑沢混合のメカニズムを評価する上で非常に重要である。次節では、製造パラメータの変動が滑沢混合過程に及ぼす影響を評価するために、Mixing Zone 及び Stagnant Zone、なだれ流動の観点から、熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線の2相性に対する詳細な解析を実施した。

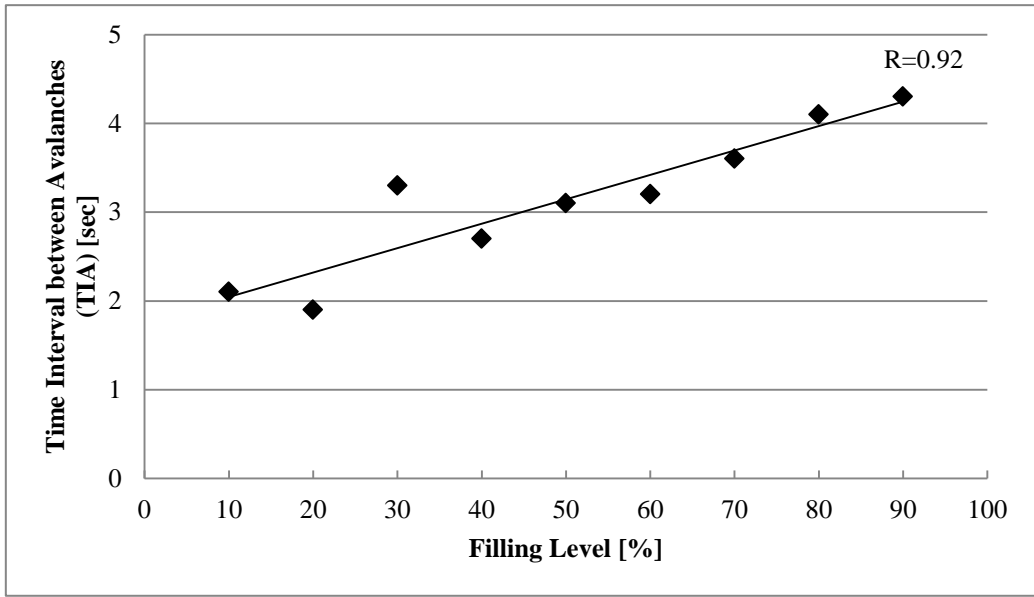


Fig. 3-8 充填率と TIA の関係  
[RPA、充填率 = 10/20/30/40/50/60/70/80/90 %]

### 第3節 滑沢混合過程の2相性の分析評価

熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線について、滑沢混合過程の2相性を基に詳細な解析を実施した。第2章に続き、進行曲線がシグモイド曲線であることから、ゴンペルツ曲線による解析を適用し、滑沢混合における進行曲線を詳細に評価した。

TM-20 (20 L) での進行曲線の解析結果を Fig 3-9 に示す。第1相目の熱浸透率は、第2相目へ変化するまで僅かに減少するのみであり、第1相目が終了し、第2相目では熱浸透率の値が大きく減少した。充填率 8.8% 及び 17.5% の進行曲線は、2相性を認めず、第2相目の進行のみであることから、Fig 3-9 には記載を省略した。この理由としては、混合機内の粉体量が少なく、内部に占める体積割合が非常に小さいため、高い混合効率となることで進行曲線が早く進行したためと考えられた。この結果は、TM-50 (50 L) と TM-100 (100 L) においても同様の結果となった。すなわち、TM-50 及び TM-100 においても、低い充填率である 8.8% の場合は、TM-20 と同様の1相進行（第2相目のみ）であった。

次に滑沢混合の進行曲線をさらに詳細に評価するため、各充填率と混合機の容量の変動が IPFS 及び SSP に及ぼす影響を評価した。IPFS は、第1相目の持続時間を表す指標であり、SSP は、第2相目の進行速度を表す指標である。

第1相目では、充填率と IPFS の関係性を評価した。その結果を Fig 3-10 に示す。検討した範囲では混合機の容量に関係なく、充填率の増大に伴い IPFS は上昇する傾向にあり、IPFS の値と充填率は強い相関関係にあった。充填率が増大するに伴い混合機内の粉体量が増大したことで、滑沢剤の分散により多くの回転回数が必要となったためと考えられた。すなわち、混合機内の粉体の充填率、占有率が上昇することで、なだれ流動の頻度が低下し、その混合効率が低下し、滑沢剤の分散効率が低下したためと考えられた。

第2相目では、充填率と SSP の関係性を評価した。その結果を Fig 3-11 に示す。検討した範囲では混合機の容量に関係なく、SSP の値は充填率のほぼ中間にて最大に達した。これは、第1相目とは異なる傾向であり、SSP と充填率の間に相関関係を認めず、充填率 40~50% が最大の進行速度であった。

以上の結果から、2相性の各相の特性と混合機の容量及び充填率の関係性が明らかとなったが、特に充填率の変動が各相に及ぼす影響の詳細な評価を目的とし、次節では前節で述べた実際の充填率変動に伴うなだれ流動の変動の結果を加え、なだれ流動間隔時間 (TIA) と滑沢混合の進行曲線の関係性を詳細評価する。特に SSP と充填率の関係性は第1相目とは全く異なる傾向であり、なぜそのような関係性となるのかを含め、充填率の変化による粉体流動、滑沢混合の進行曲線の変化から、第1相目及び第2相目それぞれについて及ぼす影響を総合的に評価した。

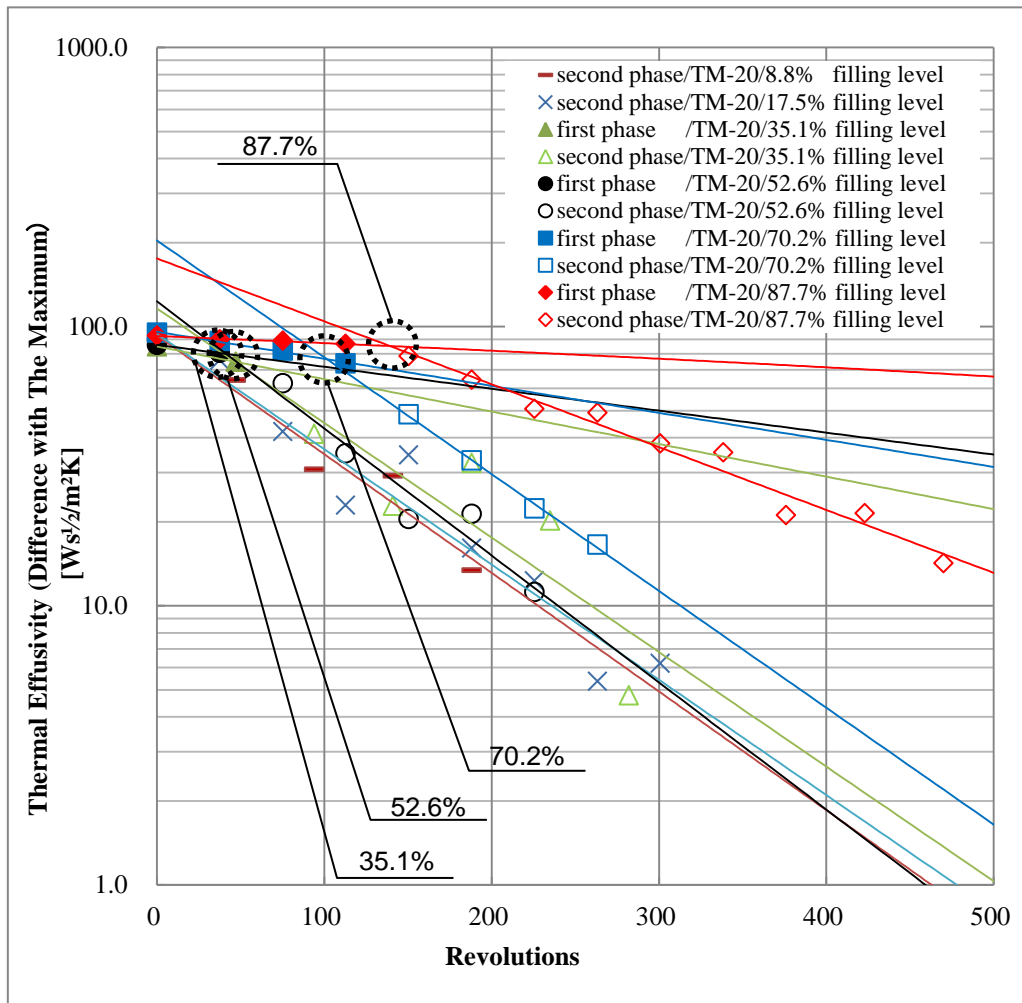


Fig. 3-9 滑沢混合過程における熱浸透率の変化 (2相性の分析評価)  
 [TM-20、充填率 = 8.8/17.5/35.1/52.6/70.2/87.7 %]



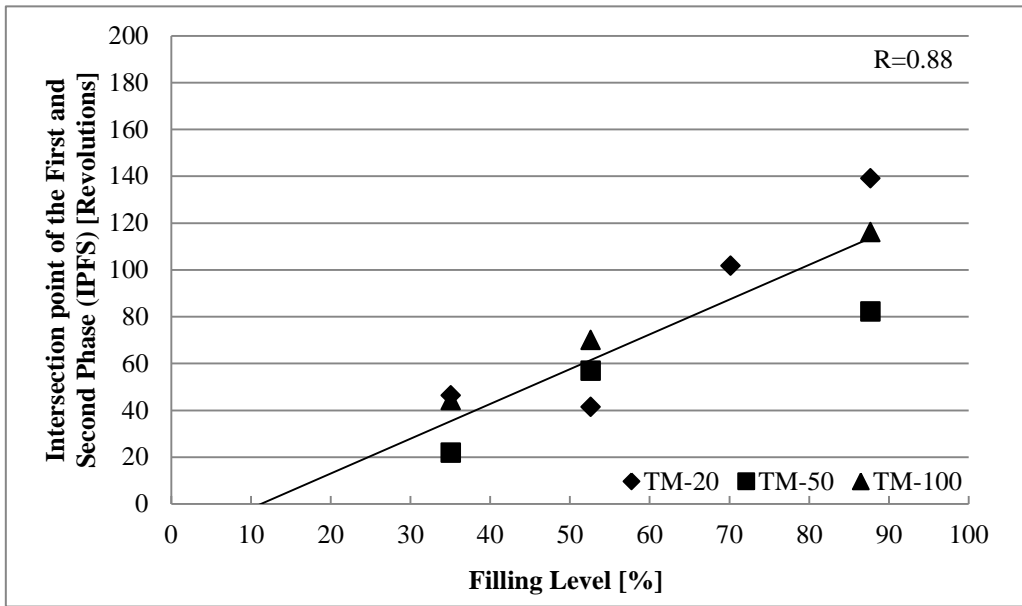


Fig. 3-10 充填率と IPFS の関係  
[TM-20/TM-50/TM-100]

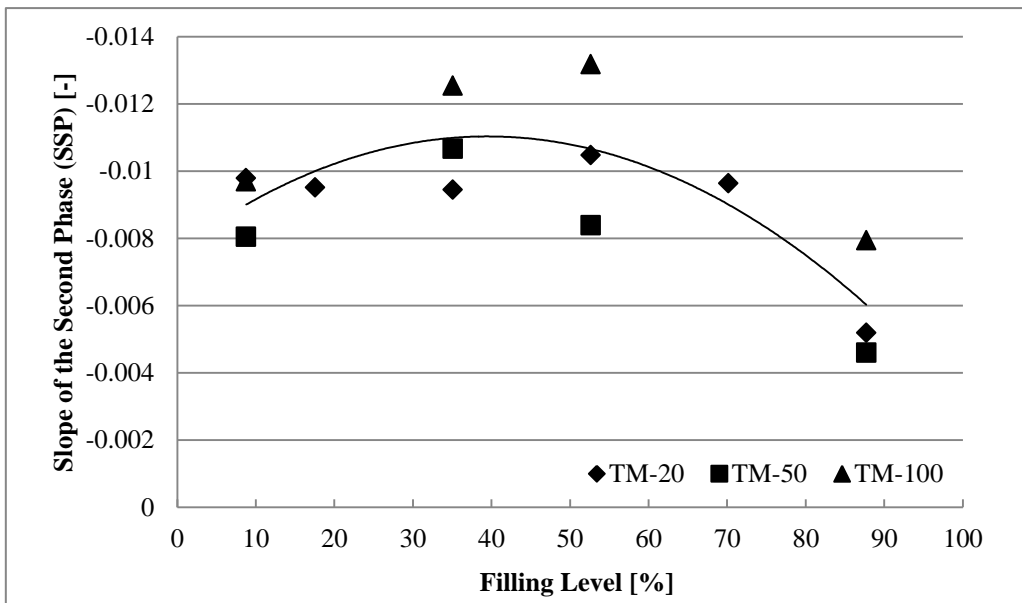


Fig. 3-11 充填率と SSP の関係  
[TM-20/TM-50/TM-100]

## 第4節 滑沢混合過程での第1相目における滑沢混合の進行との粉体の流動状態の関連性評価

第1相目では、IPFSと充填率に強い相関関係を認めた。そこで、さらにIPFSと充填率を変動させた場合の粉体流動の変化との関係性を評価した。混合機の回転回数は、熱浸透率で求めた滑沢混合進行曲線における重要なパラメータであることから、各充填率での1回転あたりのなだれ流動の回数の変化をRPAの回転速度を用い、充填率とTIAの関係（Fig. 3-8）より算出し評価した。なお、RPAの1回転あたりのなだれ流動の発生回数をAvalanche Number per Rotation（ANR）と定義し、Fig. 3-12に充填率とANRとの関係性を示す。混合機内の粉体充填率が増大するに伴い、ANRは減少した。

次にIPFSとANRの関係性についてプロットした結果をFig. 3-13に示す。IPFSの値は、ANRが増大するに伴い減少し、これらの関係性は、混合機の容量との関係性を認めなかった。これらの結果から、第1相目におけるなだれ流動の頻度は、検討した範囲では混合機の容量ではなく、充填率による影響であり、なだれ流動が何回発生したかに起因することが示唆された。混合機の容量が影響しない理由は、混合機と混合機内部の粉体量及び占有率の比率が各混合時間において一定であり、相似関係であるためと推察された。

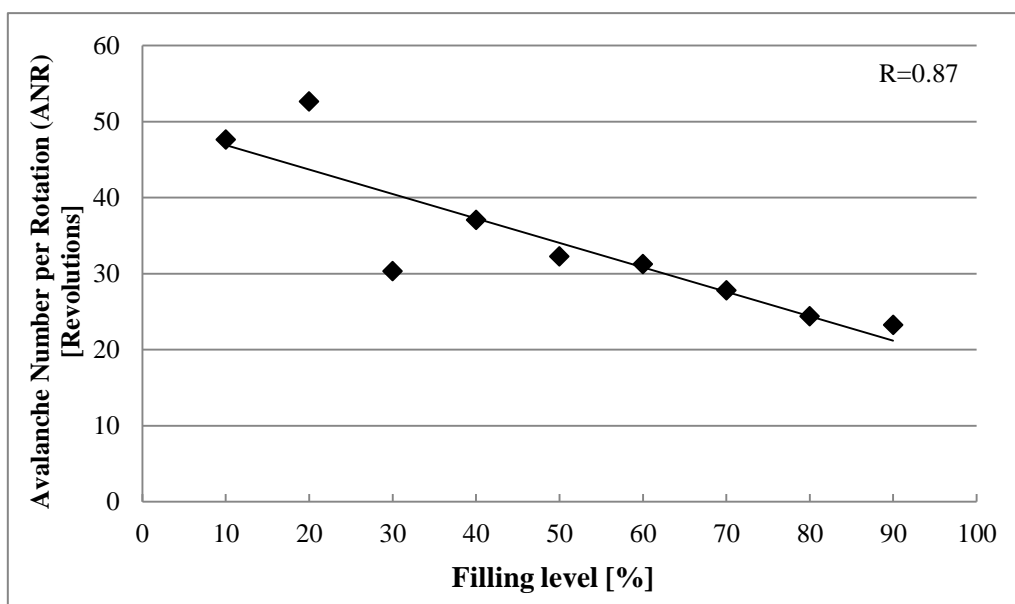


Fig. 3-12 充填率とANRの関係  
[RPA、充填率 = 10/20/30/40/50/60/70/80/90 %]

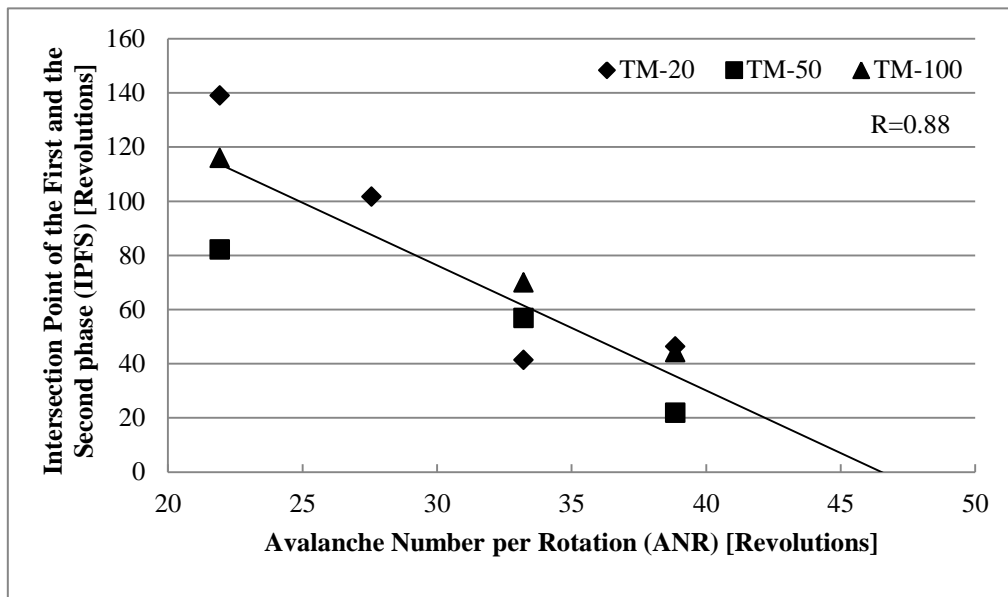


Fig. 3-13 ANR と IPFS の関係  
[TM-20/TM-50/TM-100]

## 第5節 滑沢混合過程での第2相目における滑沢混合の進行との粉体の流動状態の関連性評価

第2相目の進行は、滑沢剤による粉体粒子への展延及び被覆による嵩密度の上昇であり、熱浸透率の変化は第1相目の変化とは異なる。混合機内の Mixing Zone の粉体のなだれ流動は、第2相目における滑沢剤が粉体粒子へ展延及び被覆するために重要である。すなわち、分散された滑沢剤が粉体粒子を展延及び被覆するためには、Stagnant Zone よりも Mixing Zone が重要であることから、充填率と混合機の容量の変動によって影響を受ける両領域の関係性を詳細に検討した。特に第3節で示したように、第1相目とは異なり、第2相目の充填率と進行速度 SSP の関係性 (Fig. 3-11) は、充填率と単純な関係ではなく、その要因は不明であった。この要因を検証するため、前節ではなだれ流動の頻度のみに着目したが、本節ではさらにその Mixing Zone でのなだれ流動長さ及び面積に着目した。このため、混合機内での滑沢混合に重要と考えられる Mixing Zone、Stagnant Zone について検討し、Fig. 3-14 に示すように混合機を1つの球体と見なす簡便化したモデルを用いた。

滑沢混合中の混合機内の粉体を球体の一部として捉えると、その断面図としては円の一部となる。これら混合粉体を球の一部と見なし、混合が発生する粉体の流れ落ちる Mixing Zone の最大距離を Cascade Flow Length (CFL)、CFL を直径とした時に流れ落ちる表層の全面積を Cascade Flow Area (CFA)、混合が発生しない Stagnant Zone の距離を Static Flow Length (SFL) と定義した。これら CFL、CFA 及び SFL は、充填率によって決定され、式 (3-1) ~ (3-4) にこれら関係式を示す。

$$\text{Filling level ; } X = \frac{x}{\rho V} = \frac{\frac{1}{3} \pi H^2 (3R - H)}{\frac{4}{3} \pi R^3} \dots\dots\dots(3-1)$$

$$\text{Cascade Flow Length (CFL) ; } l_c = 2\sqrt{H(2R - H)} \quad (m) \dots\dots\dots(3-2)$$

$$\text{Cascade Flow Area (CFA) ; } A_c = \pi \left(\frac{l_c}{2}\right)^2 \quad (m^2) \dots\dots\dots(3-3)$$

Static Flow Length (SFL);

$$l_s = 2R \sin^{-1} \left( \frac{\sqrt{H(2R-H)}}{R} \right) \quad (m) \quad (0.0 < X \leq 0.5)$$

$$= 2R \left\{ \pi - \sin^{-1} \left( \frac{\sqrt{H(2R-H)}}{R} \right) \right\} \quad (m) \quad (0.5 < X < 1.0) \cdots \cdots (3-4)$$

それぞれ、 $H$  は混合機の充填高さ (m)、 $R$  は混合機の回転半径 (m)、 $x$  は粉体重量 (kg)、 $\rho$  は高密度 (kg/L)、 $V$  は混合機の容量 (L) である。充填率 50%での CFL 及び CFA は、その長さ及び面積が最大となる。充填率 100%での SFL は、その長さが最大となり、混合機の円周と同じとなる。

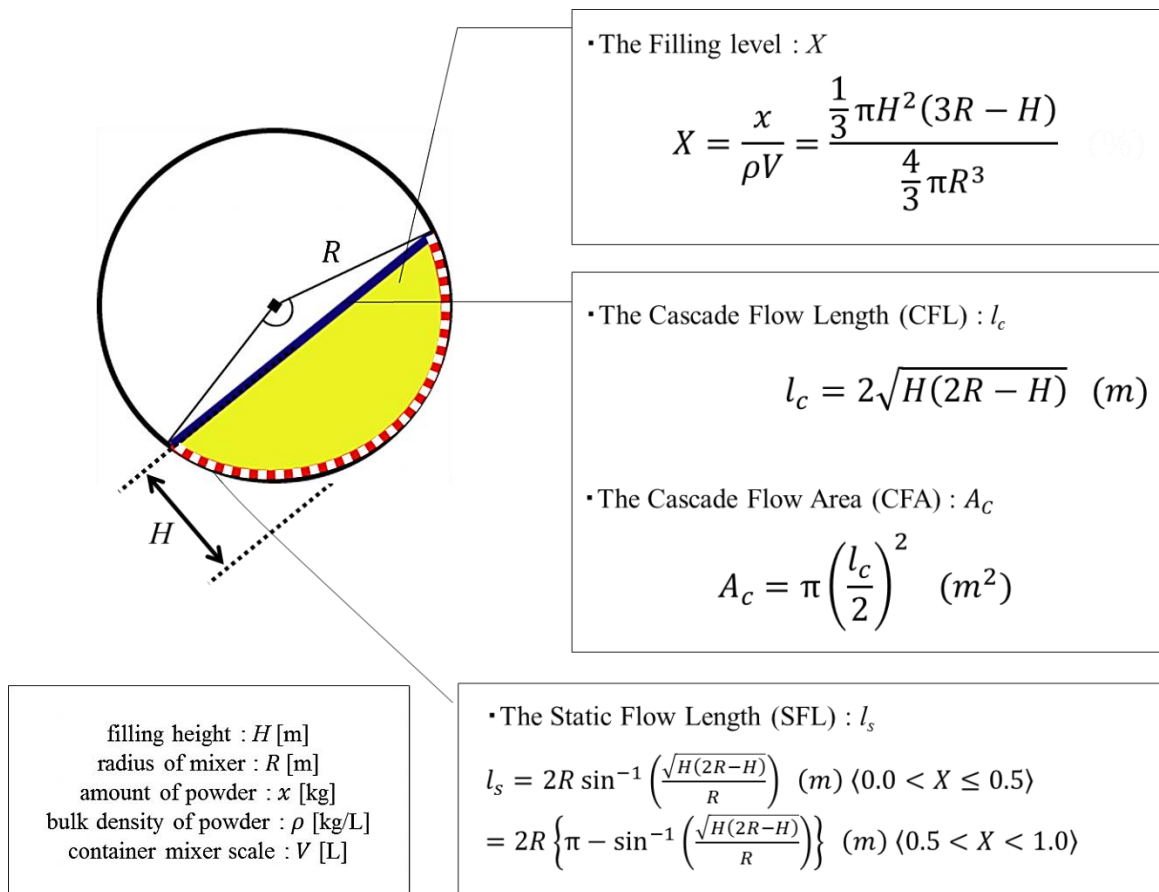
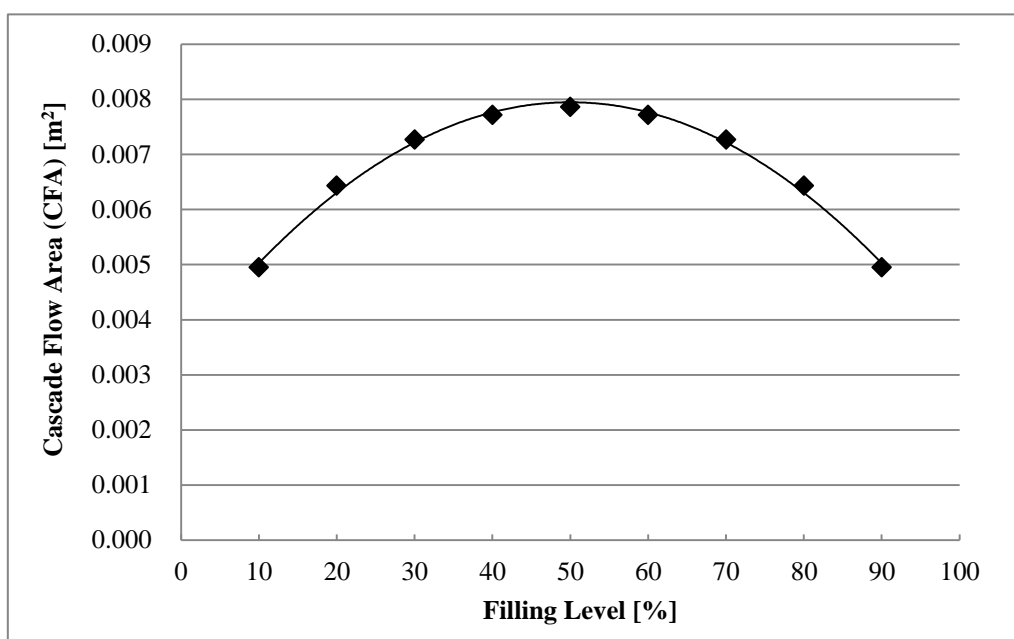


Fig. 3-14 滑沢混合のモデル図 (1)



**Fig. 3-15 充填率と CFA の関係**  
**[RPA、充填率 = 10/20/30/40/50/60/70/80/90 %]**

RPAにおける充填率の関数であるCFAの値をFig. 3-15に示す。RPAでの各充填率のANR (Fig. 3-12)の値とCFA (Fig. 3-15)の値の積から、各充填率での1回転あたりのCFAの合計であるCascade Flow Area per Rotation (CFAR)を算出した。充填率とCFARの関係をFig. 3-16に示す。50%以下の充填率においては、なだれ流動の頻度であるANRは上昇するが、CFAは減少する。その結果としてCFARはあまり大きな変化を認めなかった。一方、50%以上の充填率においては、ANRとCFAのどちらも減少する。そのため、充填率50%以上でのCFARは特に減少する傾向を認めた。

RPA、TM-20、TM-50及びTM-100のそれぞれの形が相似的な関係にあることから、RPAでの充填率となだれ流動の関係性をその他の混合機への適応を試みた。各混合機のCFARは、各混合機の半径に基づき算出した。各混合機及び充填率におけるSSPとCFARの関係をFig. 3-17に示す。この結果より、SSPは混合機の容量と充填率から決定されるCFARと相関関係を認め、SSPはCFARの増大に伴い、増加する傾向を確認した。ここで、本研究では、混合機の容量が100Lまでの検討範囲である。実際に生産機で存在する混合機の容量が3000Lのような非常に回転半径の大きい混合機においては、そのなだれの距離、なだれの面積が過度に増大する。これにより、他の因子の一例として考えられるCFAでの粒子のなだれ速度等によって、各粒子の運動量が大きくなり展延及び被覆が進む可能性も考えられる。また、充填率が同じ場合の混合機の容量変更では、混合機と混合機内部の粉体量は相似関係である一方、混合機内部の粉体の粒子径は混合機の容量に関係なく一定である。これらのことから、混

合機の容量変更が非常に大きい場合には、そのなだれの距離、なだれの面積の影響に注意が必要と考えられ、この影響度については今後の検討課題である。

本研究では、滑沢混合の第2相目について、その進行速度を示す SSP と充填率の関係性は最大値を持つ関係性 (Fig 3-11) であり第1相目とは全く異なる傾向であった。しかし、詳細検討結果から、SSP は混合機の容量と充填率から決定される CFAR と相関関係が認められたことから、CFAR が SSP を決定するための重要なパラメータであることが示唆された。

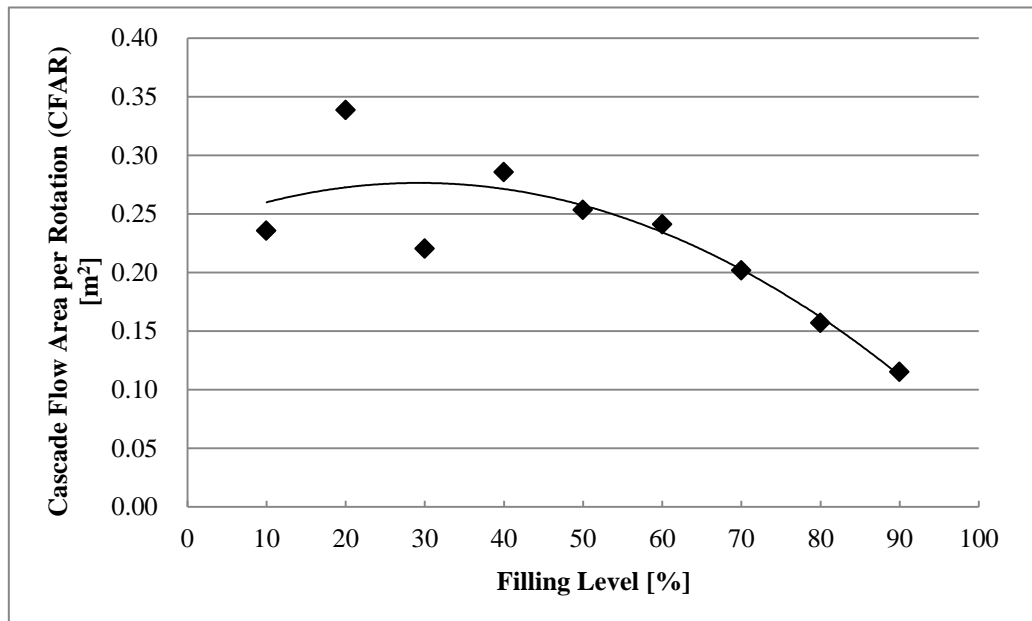


Fig. 3-16 充填率と CFAR の関係  
[RPA、充填率 = 10/20/30/40/50/60/70/80/90 %]

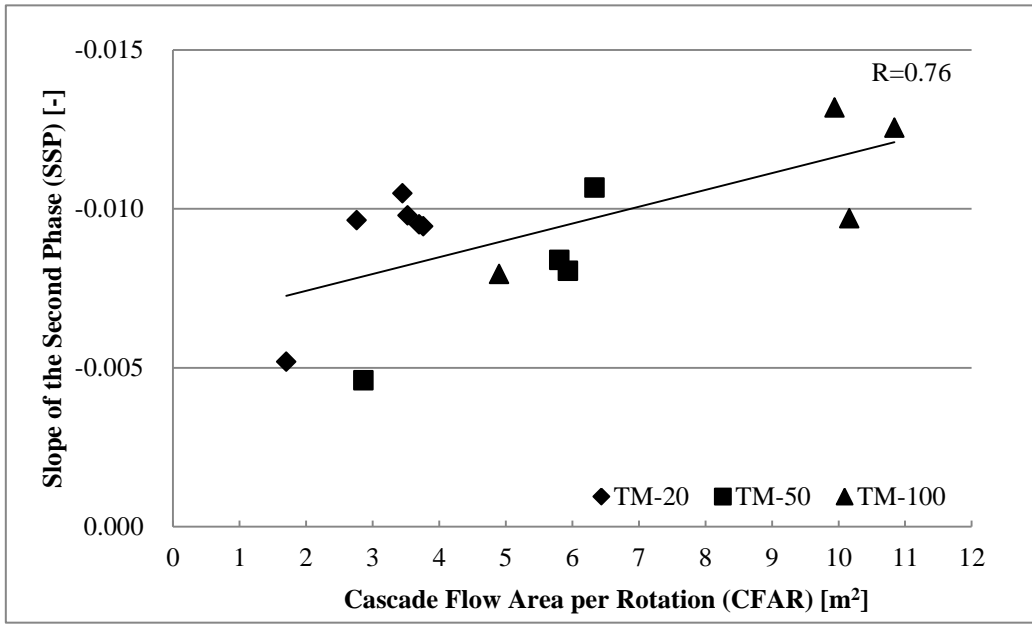


Fig. 3-17 CFAR と SSP の関係

[TM-20/TM-50/TM-100]



## 第6節 滑沢混合過程におけるモデルの検証

なだれ流動とその頻度、長さ及び面積は、充填率によって決定され、滑沢混合進行を評価する上で非常に重要な因子であることが示唆された。また、CFL、CFA 及び SFL は充填率と混合機の容量によって決定される。また混合機の容量や充填率から決定される CFAR によって第2相における滑沢混合の進行の程度を議論することができた。本節では、これまでに得られた知見から、滑沢混合過程のモデル構築を試みた。実際の滑沢効果（滑沢剤の粉体粒子への展延及び被覆）は、Stagnant Zone (SFL) ではなく Mixing Zone (CFL 及び CFA) で発生していることから、これら混合機内での Mixing Zone と Stagnant Zone の割合に着目し、Fig. 3-18 及び 3-19 に示す簡易的なモデルを提案することで滑沢混合のモデル構築を試みた。

Fig. 3-18 及び 3-19 に示すモデルにおいて、最大の外円は混合機を示し、内部の小円は粉体を内接円としてモデル化した。粉体である小円については、CFL と SFL の合計を外周とする円である。この小円は、混合機である外円と1点で接し、滑ることなく混合機である外円と共に回転している。充填率が増大するに伴い、CFL と SFL の合計値は増大し、内円は大きくなり、回転速度は低下する。粉体とみなした内円の半径 $r$ は、式 (3-5) により算出した。

$$r = (2\pi)^{-1}(l_c + l_s) (m) \cdots \cdots (3-5)$$

ここで、 $l_c$  (m) は CFL であり、 $l_s$  (m) は SFL を示す。この内円の半径 $r$  (m) と混合機である外円の半径 $R$  (m) 及び回転速度 $N$  (rpm) から、内円の回転速度 $n$  (rpm) を式 (3-6) にて算出した。

$$n = 2\pi RN(l_c + l_s)^{-1} (rpm) \cdots \cdots (3-6)$$

CFAR は前項で示したように、滑沢混合過程における進行のための重要な因子であることから、CFL 及び CFA とその頻度に着目した。この CFA でのなだれ頻度は、CFL と SFL の割合によって決定される。それらの頻度を決定しているのは、混合機と接している SFL の部分の頻度であることから、SFL 分の内円の回転速度 $n_s$ は式 (3-7) にて算出した。

$$n_s = n \cdot \frac{l_s}{l_c + l_s} = 2\pi RN(l_s)(l_c + l_s)^{-2} (rpm) \cdots \cdots (3-7)$$

これら CFL、CFA、SFL の回転速度、滑沢混合時間から、Effectual Cascade Flow Area : ECaFA (モデルに基づいて計算されるなだれ流動の発生頻度とその面積に、滑沢混合時間をかけて求められるなだれ流動の面積の総和) という、式 (3-8) にて示した新しい指標を構築した。

$$\text{ECaFA}; A_c \cdot n_s \cdot t = \frac{1}{2} \pi^2 R N t (l_c)^2 (l_s) (l_c + l_s)^{-2} (m^2) \cdots \cdots (3-8)$$

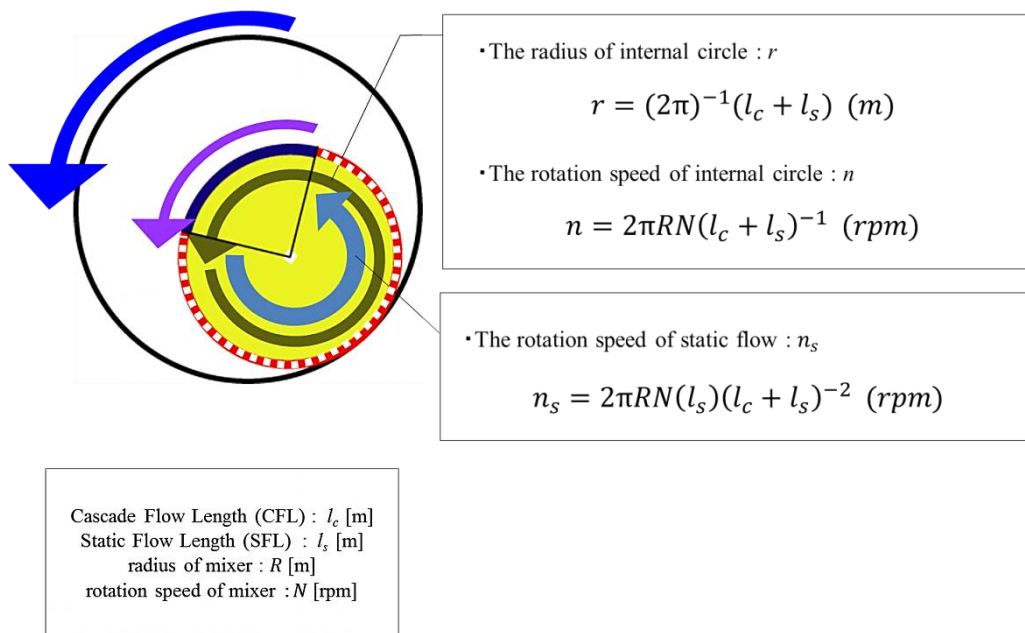


Fig. 3-18 滑沢混合のモデル図 (2)

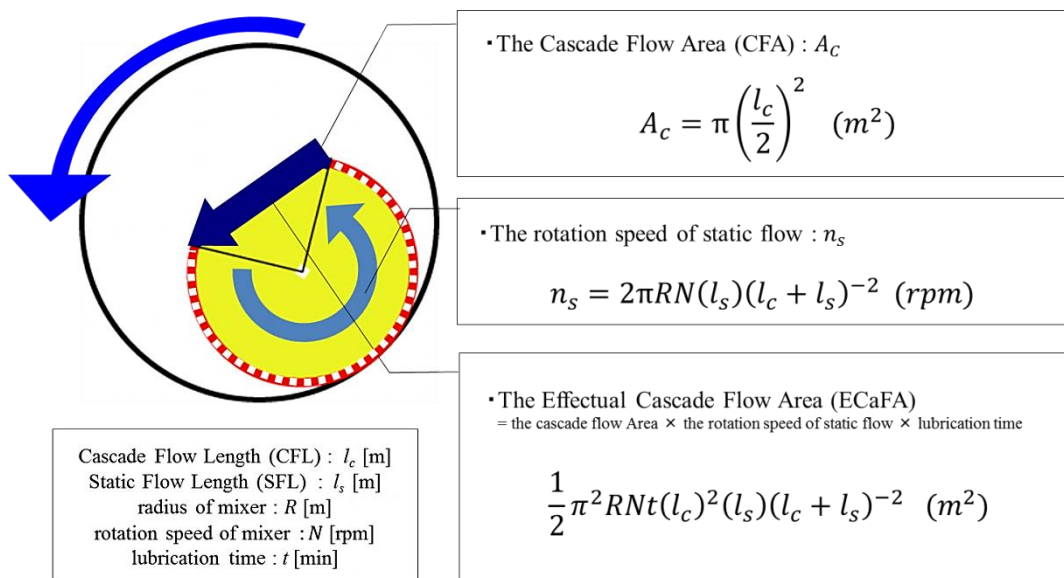


Fig. 3-19 滑沢混合のモデル図 (3)

この ECaFA を使用することにより、混合機の容量や、充填率、回転速度を変更した場合でも、滑沢混合の進行曲線を推定することが可能となる。

一例として、TM-50 における充填率 35.1 % での滑沢混合の進行曲線を、ECaFA を用いて TM-20 における充填率 87.7 % での滑沢混合の進行曲線から推定した。TM-20 における充填率 87.7 % と TM-50 における充填率 35.1 % でのそれぞれの条件を用いて式 (3-9) に示したように両者の ECaFA を一致させる。すなわち、滑沢混合進行の重要な因子のなだれ流動の面積の総和を等しくすることで、得られる滑沢混合状態、熱浸透率の値、その増加曲線は同様となる。Table. 3-1 に示したように TM-20 における充填率 87.7 % の実測値から、式 (3-9) を変記させた式 (3-10) にて TM-50 における充填率 35.1 % の予測回転回数を算出した。算出された予測値と実際に取得した実測値を比較した結果を Fig. 3-20 に示す。その結果、両者は一致することを確認し、予測モデルである ECaFA の有用性が確認された。

$$\frac{1}{2}\pi^2 R_1 N_1 t_1 (l_{c_1})^2 (l_{s_1}) (l_{c_1} + l_{s_1})^{-2} = \frac{1}{2}\pi^2 R_2 N_2 t_2 (l_{c_2})^2 (l_{s_2}) (l_{c_2} + l_{s_2})^{-2} \dots\dots\dots(3-9)$$

$$N_2 t_2 = N_1 t_1 \times \frac{R_1 (l_{c_1})^2 (l_{s_1}) (l_{c_1} + l_{s_1})^{-2}}{R_2 (l_{c_2})^2 (l_{s_2}) (l_{c_2} + l_{s_2})^{-2}} \dots\dots\dots(3-10)$$

**Table. 3-1 予測モデルの算出結果**

TM-20 Filling Level (%) =87.7 $R_1$ (m)=0.185 $N_1$ (rpm)=18.8				TM-50 Filling Level (%) =35.1 $R_2$ (m)=0.240 $N_2$ (rpm)=16.5				
$\frac{1}{2}\pi^2 R_1(l_{c_1})^2(l_{s_1})(l_{c_1} + l_{s_1})^{-2} = 0.0558$				$\frac{1}{2}\pi^2 R_2(l_{c_2})^2(l_{s_2})(l_{c_2} + l_{s_2})^{-2} = 0.1354$				
Actual Data			Prediction Data		Actual Data			
$t_1$ (min)	Revolutions	E (Ws <sup>1/2</sup> /m <sup>2</sup> K)	ECaFA	Revolutions	E (Ws <sup>1/2</sup> /m <sup>2</sup> K)	$t_2$ (min)	Revolutions	E (Ws <sup>1/2</sup> /m <sup>2</sup> K)
0	0.0	259.18	0.0	0.0	259.18	0	0.0	257.39
2	37.6	261.95	2.1	15.5	261.95	2	33.0	267.32
4	75.2	263.03	4.2	31.0	263.03	4	66.0	284.19
6	112.8	265.41	6.3	46.5	265.41	6	99.0	310.81
8	150.4	273.60	8.4	62.0	273.60	8	132.0	321.84
10	188.0	287.54	10.5	77.5	287.54	10	165.0	326.88
12	225.6	301.22	12.6	93.0	301.22	12	198.0	327.97
14	263.2	302.87	14.7	108.6	302.87	14	231.0	341.36
16	300.8	313.82	16.8	124.1	313.82	16	264.0	342.25
18	338.4	316.54	18.9	139.6	316.54	18	297.0	339.49
20	376.0	330.86	21.0	155.1	330.86	20	330.0	338.33
23	423.0	330.51	23.6	174.5	330.51	23	371.3	338.74
25	470.0	337.73	26.2	193.9	337.73	25	412.5	341.09
30	564.0	333.30	31.5	232.6	333.30	30	495.0	340.45
40	752.0	337.07	42.0	310.2	337.07	40	660.0	334.00
50	940.0	346.91	52.5	387.7	346.91	50	825.0	334.78

また、これらのスケールアップの事例だけでなく、Fig. 3-21 に示すようにスケールダウンの事例においても有効であった。熱浸透率が同一である場合、粉体や錠剤の物理化学的特性は同一となることから、ECaFA を用いることで、滑沢混合の進行曲線を予測することが可能となり、得られる粉体や錠剤の物理化学的特性を予測することが可能となることが明らかとなった。以上、各製造パラメータが滑沢混合過程に及ぼす影響を明らかにしたことで、それらの影響を考慮した ECaFA を用いた手法は有用であることが示唆された。

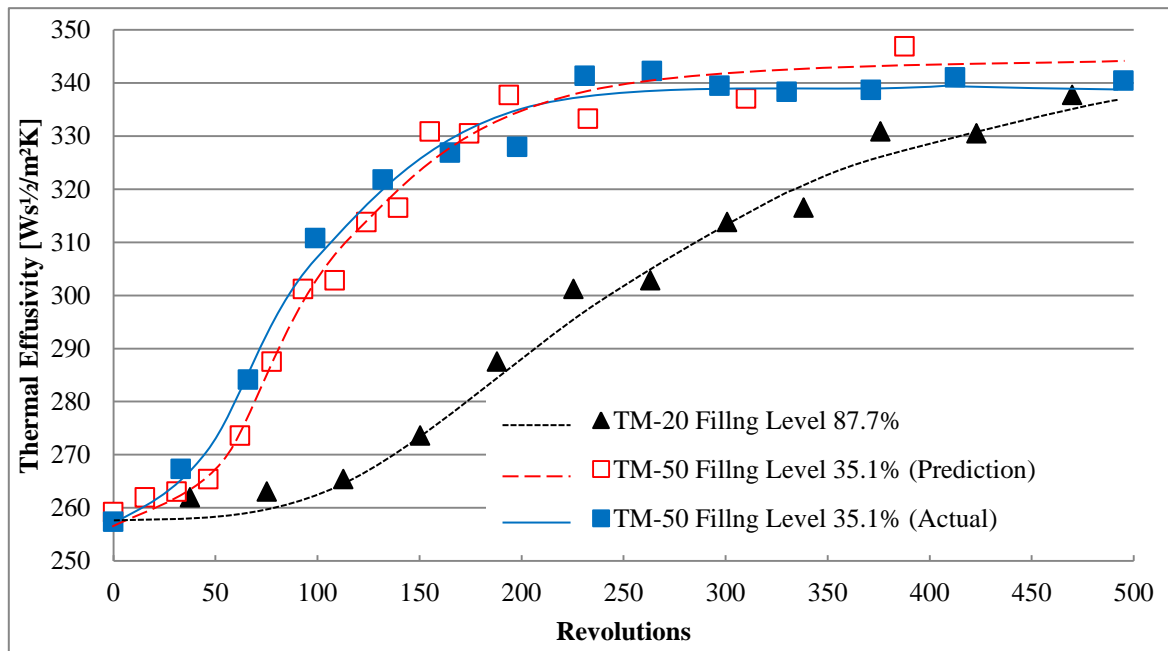


Fig. 3-20 ECaFA を用いた滑沢混合過程における熱浸透率の変化 (例 1 : スケールアップ)

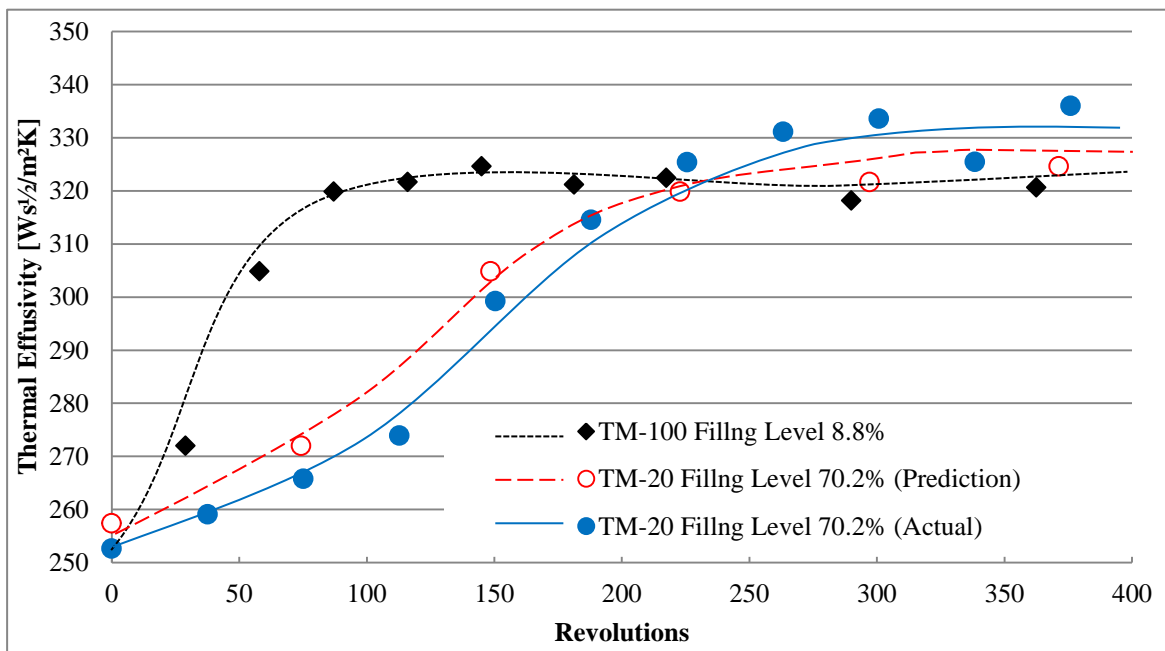


Fig. 3-21 ECaFA を用いた滑沢混合過程における熱浸透率の変化 (例 2 : スケールダウン)

## 第7節 小括

容量が異なる混合機を用い、充填率を変えて、熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線を評価した。同時に、実際の充填率変動による混合機内での粉体流動の変化も評価した。熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線を2相性で解析した結果、検討した範囲では滑沢混合過程は混合機の容量の変動を受けず、充填率に大きく影響されることが明らかとなった。これは充填率が增大するに伴い、なだれ流動の頻度が減少することが原因と考えられた。前章でも述べたように適切な滑沢混合進行のためにはなだれ流動が重要であり、充填率の変動によって **Mixing Zone** 及び **Stagnant Zone** の割合が変動することで、結果的になだれ頻度、混合の進行度に影響することが明らかとなった。この充填率の変動がなだれ流動に及ぼす影響を、**RPA** を用いて詳細に評価し、また熱浸透率で求めた滑沢混合進行曲線を2相性で解析して、これらを総合的に評価した。まず、第1相目に関して、検討した範囲では混合機の容量の影響は認められず、**IPFS** と **ANR** に強い負の相関関係を認めた。一方、第2相目に関して、**SSP** は、第1相目と異なり、混合機の容量と充填率から決定される **CFAR** と直線的な負の関係を認めた。すなわち、滑沢剤の分散（第1相目）の主な重要因子は、そのなだれ流動の回数（**ANR**）が重要であり、滑沢剤の粉体粒子への展延及び被覆（第2相目）の重要因子は、そのなだれ流動の回数とそのなだれ面積（**CFAR**）であることが明らかとなった。このように、滑沢混合を各相に細分化し、さらに重要因子を明らかにしたことで、課題であった各製造パラメータの変動が滑沢混合過程に及ぼす影響を把握することが可能になるとともに、そのメカニズムを明らかにできた。

これらの知見を活用した汎用的なモデルとして、混合が発生する粉体の流れ落ちる **Mixing Zone** の最大距離を直径とした時の流れ落ちる表層全面積のある滑沢混合時間までの合計値 **ECaFA** を用いることで、混合機の容量、充填率及び回転速度が変化した場合でも、滑沢混合の進行を予測することが可能となった。今後、過度に大きい容量の混合機、また様々な種類の混合機（**V**型混合機など）における本モデルの検討を実施する予定である。本研究で得られたこのモデルは製造パラメータの変更後の滑沢混合過程を予測可能であり、製剤研究の工業化検討の加速化、医薬品製造現場での製造スケール変更時の生産の効率化の向上に有用であることから、医薬品製造全体に貢献すると期待している。

## 総括

内服薬として処方される固形製剤の代表的な剤形である錠剤は、混合工程、造粒工程、乾燥工程、整粒工程、滑沢混合工程を経て、最終的に打錠工程にて粉末を成形することにより錠剤となる。これら湿式造粒製法のフローの中で、錠剤の打錠工程は、調製された粉末に圧力をかけて成形する単純な工程であるが故に、有効成分及び添加剤の僅かな物理化学的特性の違いが、最終的な錠剤の製品品質に大きな影響を及ぼす。定められた製品品質への適合を目的として、処方設計では、様々な機能を有する添加剤を用いるのが通常である。その添加剤の中で本研究は滑沢剤に着目した。その理由は、滑沢剤が製造工程における粉末流動性の向上及び装置への粉体付着防止を目的とし、何れの処方設計や製造方法においても必要不可欠な添加剤であること、その一方で滑沢混合工程のメカニズムに未だ不明な点が多いこと、そして最終的な錠剤の物理化学的特性に大きく影響する重要な添加剤だからである。また滑沢剤は他の賦形剤と比較して添加量が非常に少ないが、粉末流動性の向上及び装置への付着低減に大きく貢献することで、最終的な錠剤の物理化学特性を決定し、高速連続打錠等の生産の効率化と製品品質確保の両立にとっても重要な意味を持つ添加剤である。

滑沢混合工程では、様々な混合機が用いられるが、微量（粉末に対して通常約 0.2 から 2.0 wt/wt%程度）の滑沢剤を粉末と混合する単純な工程である。しかし、滑沢混合工程は不可逆進行工程であり、粉末に対して滑沢剤を適度に分散、展延及び被覆させることが望まれる。滑沢混合の進行状況が適切な状態でない場合には、装置への付着による外観不良など、打錠工程で様々な障害を引き起こし、さらには最終的な錠剤物性に悪影響を及ぼしてしまう。滑沢混合の進行状況に影響を与える製造パラメータは、混合機の回転速度、充填率、容量、滑沢混合時間、混合機の種類等があげられる。しかし現状では、工業化研究における容量変更の検討段階で滑沢混合を適切にモニタリングする方法はないため、添加濃度や滑沢混合条件などが錠剤の物理化学的特性に大きな影響を及ぼす原因や滑沢混合の詳細なメカニズムは未だ明らかではない。このため、最適な製造条件の決定には、各製造パラメータを変動させて製造した錠剤の物理化学的特性を検討することでしか製造パラメータ設定の適切性を評価できない。すなわち、滑沢混合工程における製造パラメータ変動の影響は未だ不明な点が多く、固形製剤製造における課題である。本研究では、熱浸透率センサーを用いて、微量の滑沢剤を適度に分散、展延及び被覆させることを目的とした滑沢混合工程のマクロな物理化学的変化の詳細なモニタリングを行うことで、微量の滑沢剤の混合工程とそのメカニズムを検討するとともに、未だ不明な点が多い製造パラメータの変動の滑沢混合工程に対する影響について検討した。



## 第1章 固形製剤の滑沢混合過程の評価における熱浸透率センサーの有用性評価

非常に僅かな濃度 (0.2 wt/wt%) の滑沢剤 (ステアリン酸マグネシウム) を添加した滑沢混合に対して、熱浸透率センサーを用いてモニタリングを実施した。その結果、滑沢混合の進行過程を熱浸透率の変化としてモニタリングすることが可能であり、高い感度を有していることを確認した。熱浸透率センサーにてモニタリングした結果から、滑沢混合経時の粉体の熱浸透率と錠剤硬度との強い相関関係を確認した。このことから、製造パラメータ変更時でも熱浸透率を指標とすることで、目標とする硬度を有する錠剤が製造可能であることが示唆された。これは、熱浸透率と嵩密度の間に強い相関関係があること、また一般的に嵩密度と錠剤硬度には強い相関関係があり、また熱浸透率の定義から、滑沢混合過程での熱浸透率は主に嵩密度の変化を捉えているので、結果的に熱浸透率は錠剤硬度を捉えることが可能であった。

さらに、熱浸透率を決定する因子 (嵩密度、熱伝導率、熱容量) の滑沢混合過程における変動について検討した。その結果、熱浸透率センサーは、嵩密度だけでなく、熱伝導率、熱容量の変化も捉えており、嵩密度は、滑沢混合の進行と共に緩やかに上昇するが、熱伝導率と熱容量は比較的早期に定常状態となることが明らかとなった。粉体の嵩密度の変化と、熱伝導率及び熱容量の異なる変化から、滑沢混合の2相性が明らかとなった。第1相目は嵩密度よりも熱伝導率、熱容量の変化が大きいことから、主に滑沢剤が混合粉末中へ分散する過程であり、第2相目は、嵩密度の変化が大きいことから、主に分散された滑沢剤が粉体粒子へ展延及び被覆される過程であると考えられた。これらの結果から、熱浸透率センサーを用いることで、これまでリアルタイムに捉えることが困難であった滑沢混合過程の詳細なモニタリングが可能となり、目的の物理化学的特性を有する錠剤を製造するための有効な指標となることが明らかとなった。

## 第2章 固形製剤での回転速度と充填率に着目した滑沢混合過程における熱浸透率センサーを用いた滑沢混合メカニズムの評価

様々な回転速度や充填率における滑沢混合を熱浸透率でモニタリングした結果から、混合機における回転パラメータの変化が滑沢混合過程に及ぼす影響を検討した。その結果、回転速度ではなく回転回数が重要な因子であることを明らかにした。すなわち、回転速度に関わらず回転回数を一致させることで、滑沢混合の進行曲線は一致した。しかし、回転速度の中でも臨界回転速度 (CRS) に注意する必要があった。それは CRS よりも高い回転速度では、回転回数を一致させても滑沢混合過程の進行挙動が一致しない結果を認めた。この原因を明らかにする目的で、回転速度と充填率を変動させて熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線、RPA における流動状態の画像及び Avalanche Power を評価した。

その結果、CRS は充填率によって異なり、混合機内のなだれ流動が消滅する CRS は一致することを明らかにした。この結果から、混合に必要ななだれ流動を確保することが、適切な滑沢混合を行う上で重要であることが示唆された。また、CRS は充填率の影響を受けることから、充填率によって変動する Mixing Zone と Stagnant Zone の割合によって、滑沢混合に必要で適切ななだれ流動の頻度が変動し、滑沢混合の進行曲線が変動する結果となった。

さらに、滑沢混合進行のメカニズムを詳細に評価するために、2相性の観点から熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線を解析した。第1相目における滑沢剤の分散では、粉体全体の熱化学的な特性は変化するものの、熱浸透率の値は大きく変化しない。効果的な滑沢剤の分散のために、適切な混合機内のなだれ流動の確保が必要であり、そのためには CRS 以下の回転速度を考慮する必要がある。充填率によって第1相目と第2相目の交点 (IPFS) は変化するが、CRS 以下の回転速度では、IPFS はほぼ一定であった。一方、CRS を超える回転速度では、IPFS の値は増大する。このことから、混合に必要な適切ななだれ流動の確保が重要である。第2相目における滑沢剤の粉体粒子への被覆は、進行するに伴い、嵩密度が変化し、熱浸透率が上昇する。第2相目の進行は、CRS や充填率ではなく、回転速度により影響を受け、第2相目の進行速度である SSP は、なだれ流動や CRS との関連性が小さいことから、第2相目の進行は、混合機内で適切な粉体の流動のみが必要であるが、過度に高速な回転速度の場合、第2相目進行は遅延する結果が得られた。

回転速度や充填率といった製造パラメータの変動によって、滑沢混合過程の各相にそれぞれが複雑な影響を与えていることが明らかとなった。これら条件変動の中で、回転回数は最も重要であり、そして充填率によって決定される CRS を考慮して回転速度を決定する必要がある。2相性の解析から滑沢混合の詳細な進行が明らかとなり、製造パラメータの変動が各相にどのような影響を及ぼすかを明らかにし、滑沢混合過程には、混合機内のなだれ流動の確保が重要であり、混合機内のなだれ回数を決定する回転回数が重要な因子であることが明らかとなった。

### 第3章 固形製剤での充填率と混合機の容量に着目した滑沢混合過程における熱浸透率センサーを用いた滑沢混合メカニズムの評価及びモデルの検証

様々な充填率及び混合機の容量について滑沢混合を熱浸透率でモニタリングし、これらの製造パラメータの変動が滑沢混合の進行に及ぼす影響について評価した。その結果、検討した範囲では混合機の容量に関係なく、前章で明らかとなった回転回数に加え、充填率を一致させることで、滑沢混合過程の進行挙動は一致した。すなわち、充填率は回転回数と同様に重要な因子であり、混合機の容量の変更前後で充填率と回転回数を一致させることで、同じ滑沢混合状態が得られることを明らかにした。

さらに熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線を2相性で解析を行うとともに、充填率を変動させて混合機内の粉体流動の変化を評価した。その結果、検討した範囲では滑沢混合過程は混合機の容量変動の影響を認めず、充填率の変動の影響を認めた。これは充填率が增大するに伴い、なだれ流動の頻度が減少することが原因と考えられた。前章でも述べたように適切な滑沢混合進行のためには、なだれ流動が重要であり、充填率によって **Mixing Zone** 及び **Stagnant Zone** の割合が決定され、なだれ流動の頻度、さらに混合の進行度に影響することが明らかとなった。また詳細な解析結果から、検討した範囲では混合機の容量変動の影響を認めず、**IPFS** と1回転あたりのなだれ回数 (**ANR**) に強い相関関係を認めた。**SSP** は、混合機の容量及び充填率ではなく、1回転あたりのなだれ流動の面積 (**CFAR**) と負の相関関係を認めた。これら結果より、滑沢混合の重要因子を明らかにしたことで、課題であった各製造パラメータの変動が滑沢混合過程に及ぼす影響を把握することが可能になるとともに、そのメカニズムを明らかにすることができた。

さらに、これまでに明らかとなった滑沢混合の重要因子及びそのメカニズムの知見を活かし、**CFAR** を考慮した汎用的なモデルを考え、モデルに基づいて計算されるなだれ流動の発生頻度とその面積に、滑沢混合時間をかけて求められるなだれ流動の面積の総和 (**ECaFA**) を用いることで、混合機の容量、充填率及び回転速度が変化した場合でも、滑沢混合の進行を予測できることが可能となった。

本研究の結果から、これまで不明であった滑沢混合過程における重要因子を明らかにした。さらに滑沢混合の製造パラメータ (回転速度、充填率、混合機の容量等) を考慮し、滑沢混合の進行挙動を予測可能なモデルの構築を試み、予測値及び実測値が一致する有用なモデルの提案に成功した。今後、このモデルを用い、さらに過度に混合機の容量を大きく変更した時、混合機の種類を変更した時などに関して、様々な検討を行う予定である。

本研究により、固形製剤製造における課題であった各製造パラメータの変動が滑沢混合過程に及ぼす影響を把握することが可能となった。同時に、本研究にて提案したモデルは製造パラメータの変更後の滑沢混合過程を予測可能であり、製剤研究の工業化検討の加速化、医薬品製造現場での製造スケール変更時の生産の効率化に有用であることから、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 薬品物理化学分野 小暮健太郎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、ならびに薬剤学分野 坂根稔康准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 テクノロジーCFU 日本技術室 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 ニューケミカルエンティティ DCU プレジデント 加藤義輝博士、テクノロジーCFU David Keller 氏、製剤研究部 上本好文氏、ならびに日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 石田誠博士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 テクノロジーCFU 日本技術室の皆様をはじめとする多くの方々に感謝致します。

熱浸透率センサーに関して、貴重な御助言を頂きました樋口商会様、ならびに REVOLUTION Powder Analyzer (RPA) に関して、貴重な御助言を頂きました、日本ルフト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

乳糖（タブレットース 80）は、Meggle G.m.b.H（Wasserburg, Germany）より購入した。結晶セルロース（セオラス PH-101）は、旭化成株式会社（Tokyo, Japan）より購入した。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）より購入した。ステアリン酸マグネシウムは、Mallinckrodt Japan Co. Ltd.（Fukuoka, Japan）より購入した。

### 1-2. 粉体の物理的特性（嵩密度）

嵩密度（ $\text{kg/m}^3$ ）は第十六改正日本薬局方 嵩密度に記載されている第 3 法（容器を用いる方法）に準じて試験を実施した。粉体を 10 mesh の篩網が設置された漏斗を通じて測定用円筒容器（30 mL、直径 21.5 mm、高さ 83.0 mm）に溢れるまで流入させ、容器の上面から過剰の粉体をすり落とした。あらかじめ測定しておいた空の測定用容器質量を差し引いて粉体の質量を測定することによって算出した<sup>87)</sup>。算出方法は以下式（I-1）を用いた。

$$\text{Bulk Density} = \frac{\text{bulk volume}}{\text{weight of the powder blend}} \cdots \cdots (\text{I} - 1)$$

### 1-3. 粉体の物理的特性（熱浸透率）

熱浸透率センサーは、Thermal Effusivity Sensor Mathis ESP-04（C-therm Technologies, Canada）を用いた。測定方法はオフラインキットを用い、測定条件は冷却時間 60 sec、測定時間 1.5 sec にて実施した。測定は、 $n=3$  で実施した。定義式を式（I-2）に示す。 $E$  は熱浸透率（ $\text{Ws}^{1/2}/\text{m}^2\text{K}$ ）、 $k$  は熱伝導率（ $\text{W/m K}$ ）、 $\rho$  は嵩密度（ $\text{kg/m}^3$ ）、そして、 $C_p$  は熱容量（ $\text{J/kg K}$ ）である。

$$E = \sqrt{k\rho C_p} \cdots \cdots (\text{I} - 2)$$

### 1-4. 錠剤の物理的特性（硬度）

錠剤硬度は、錠剤を破断させるに必要とする応力と定義し、木屋式硬度計（KHT-20、藤原製作所）を用いて測定した。測定は、 $n=10$  で実施し、平均値を算出した。

### 1-5. 混合操作

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 (50 L)、Showa Kagakukikai Kosakusho Co., Ltd., Japan) を用いた。

まず、乳糖 11.96 kg (59.8 wt/wt%)、結晶セルロース 6.00 kg (30.0 wt/wt%)、トウモロコシデンプン 2.00 kg (10.0 wt/wt%) を混合機に投入し、30 分間、16.4 rpm にて十分に混合した。

次に、ステアリン酸マグネシウム 0.04 kg (0.2 wt/wt%) を添加し、16.4 rpm にて滑沢混合を実施した。尚、滑沢混合経時に適宜混合を停止し、各評価サンプルを取得した。熱浸透率測定用、打錠用及び高密度測定用として、各々 10 g と 50 g を混合機内粉層部の中心で深さ 3 cm より 50 mL カップにて採取した。滑沢混合経時での測定地点を以下 Fig. I-1 に示す。混合操作の終了は、熱浸透率での測定値が変化しない地点までとした。

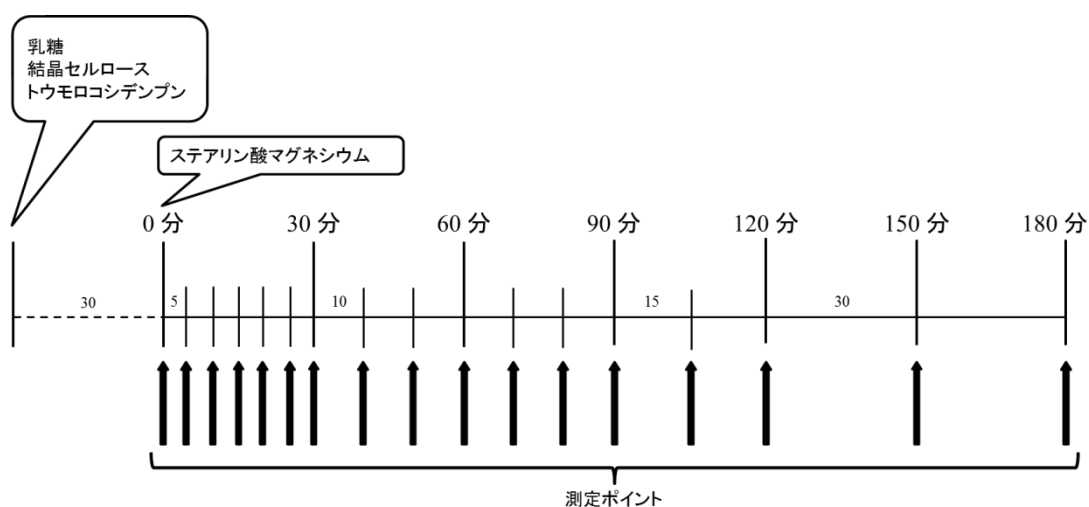


Fig. I-1 サンプルングポイント

### 1-6. 打錠操作

打錠操作は、単発打錠機 (N-30EX, Okada Seiko Co., Ltd., Tokyo, Japan) を用いた。各滑沢混合時間にて取得したサンプルを使用し、直径 8.0 mm、質量 200 mg、圧力 10 kN の条件にて打錠した。

## 第2章に関する実験

### 2-1. 実験材料

乳糖（タブレットース 80）は、Meggle G.m.b.H（Wasserburg, Germany）より購入した。ステアリン酸マグネシウムは、Mallinckrodt Japan Co., Ltd.（Fukuoka, Japan）より購入した。

### 2-2. 粉体の物理的特性（熱浸透率）

「1-3. 粉体の物理的特性（熱浸透率）」と同一の方法で測定した。

### 2-3. 粉体の物理的特性（Avalanche Power）

回転ドラム内での粉体流動の特性把握を目的として、REVOLUTION Powder Analyzer (RPA) (Mercury Scientific Inc., Newtown, CT) を用い、Avalanche Powerの測定を実施した。RPAを用いることで、回転ドラム中の粉体のなだれ流動の特性を測定、数値化が可能となる。RPAにて測定可能な粉体のなだれ流動の特性の項目として、なだれ角度、安息角など様々な項目がある<sup>88, 89)</sup>。本測定では、RPA専用の回転ドラムに粉体を充填し、回転速度や充填率を変動させて測定を実施した。測定条件は、RPAの標準測定回数でのなだれ流動発生回数128回と設定した。測定のイメージをFig. II-1 (a) に示す。なだれ流動の測定項目の中で、Avalanche Powerは、Fig. II-1 (b) 及び式 (II-1) に示すとおり、なだれ前後の位置エネルギーの差の和を、総なだれ回数で割ったものである。すなわち、Avalanche Powerは、一回転あたりの位置エネルギーの変化の平均値である。本測定では、回転パラメータ及び充填率の変化の影響評価を目的とし、回転速度を1、5、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130及び140 rpmにて変動させ、充填率を、21.1、42.8及び75.3 % (33、66及び118 g) とした。RPAの測定にあたっては、乳糖（タブレットース80）単独で評価した。この理由は、滑沢剤を加えた場合、RPAの測定中に滑沢混合が進行するため、粉体流動状態が変化し、正確に測定できなくなるためである。

$$\text{Avalanche Power} = \frac{\text{sum of difference in potential energy per avalanche}}{\text{total number of avalanche}} \dots\dots\dots(\text{II} - 1)$$



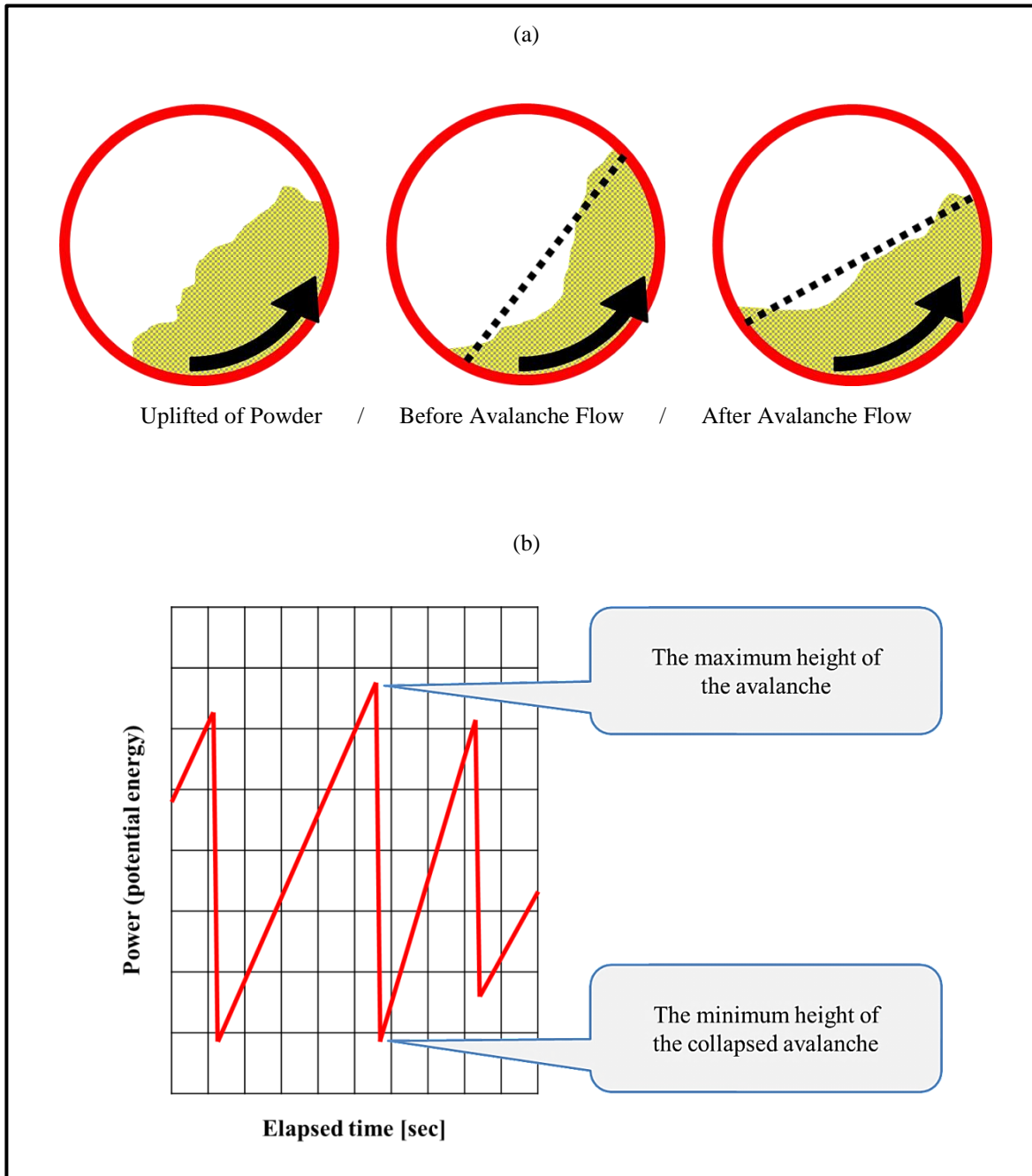


Fig. II-1 測定イメージ図 (Avalanche Power)

## 2-4. 混合操作

混合操作は、水平回転容器型混合機である 2 L タンブラー混合機 (TM-2 (2 L)、 Showa Kagakukikai Kosakusho Co., Ltd., Japan) を用いた。混合機に乳糖 (99.8 wt/wt%) を投入し、引き続いて滑沢剤であるステアリン酸マグネシウム 0.2 (wt/wt%) を添加し、滑沢混合を実施した。変動する混合条件は、粉体充填率と回転速度である。充填率は計 4 条件で、17.5、35.1、52.6、及び 70.2 % (充填量としては 0.2、0.4、0.6、及び 0.8 kg) であり、回転速度は計 6 条件で、20、40、60、70、80、95 rpm である。すなわち合計 24 条件での滑沢混合を実施した。滑沢混合経時にて適宜混合を停止し、熱浸透率測定用評価サンプルとして 10 g を混合機内粉層部中心の深さ 1 cm より 20 mL カップにて採取した。混合操作の終了は、熱浸透率での測定値が変化しない地点までとした。

## 2-5. 得られた滑沢混合の進行曲線の解析方法

熱浸透率で求めた滑沢混合の進行曲線がシグモイド曲線であることから、この進行曲線について詳細に解析した。一般に、シグモイド曲線は、成長曲線と呼ばれ、累積正規分布曲線 (プロビット変換)、ロジスティック曲線 (ロジット変換) とゴンペルツ曲線 (対数化した差分) の適用方法がある。これらの中で、累積正規分布曲線やロジスティック曲線は、点対称である成長曲線に適用され、ゴンペルツ曲線のデータ解析方法は、その他の点対称でない成長曲線に適用される。ゴンペルツ曲線を適用する成長曲線は、最初は徐々に増加し、その後途中から急激に増加、最終的に限界値に近づく増殖曲線である。これら特徴により、本研究で得られた熱浸透率の成長曲線をゴンペルツ曲線に適用して解析した。

## 第3章に関する実験

### 3-1. 実験材料

「2-1. 実験材料」と同一の実験材料を使用した。

### 3-2. 粉体の物理的特性（熱浸透率）

「1-3. 粉体の物理的特性（熱浸透率）」と同一の方法で測定した。

### 3-3. 粉体の物理的特性（Time Interval between Avalanches）

回転ドラム内での粉体流動の特性把握を目的として、「2-3. 粉体の物理的特性（Avalanche Power）」と同一の装置を用い、Time Interval between Avalanches（TIA）の測定を実施した。本測定はRPA専用の回転ドラムにて粉体を充填し、充填率を変動させて測定を実施した。測定条件は、RPAの標準測定回数のだれ流動発生回数を128回と設定した。測定のイメージをFig. III-1（a）に示す。なだれ流動の測定項目の中で、TIAは、Fig. III-1（b）及び式（III-1）に示すとおり、個々のなだれ流動の間隔の平均値である。本測定では、充填率の変動の影響評価を目的とし、充填率を10、20、30、40、50、60、70、80、及び90%（16、31、47、63、78、94、110、125及び141 g）とした。RPAの測定にあたっては、乳糖（タブレットース80）単独で評価した。この理由は、滑沢剤を加えた場合、RPAの測定中に滑沢混合が進行するため、粉体流動状態が変化し、正確に測定できなくなるためである。

*Time Interval between Avalanches (TIA)*

$$= \frac{\text{sum of the time from start to end in each avalanche}}{\text{total number of avalanche}} \dots\dots\dots(\text{III} - 1)$$

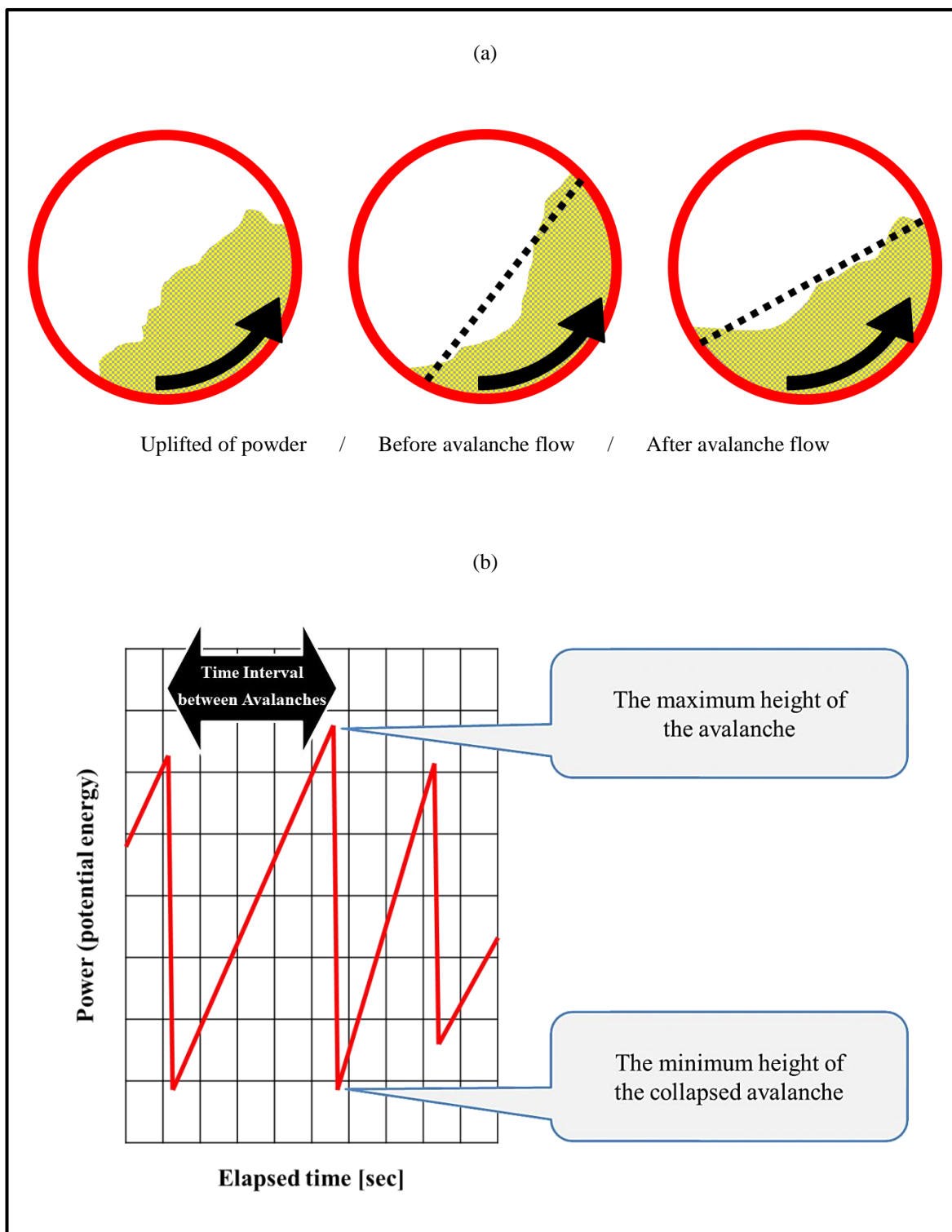


Fig. III-1 測定イメージ図 (Time Interval between Avalanches)

### 3-4. 混合操作

混合操作は、タンブラー混合機 (TM-20 (20 L)、TM-50 (50 L)、TM-100 (100 L)、Showa Kagakukikai Kosakusho Co., Ltd., Japan) を用いた。混合機に乳糖 (99.8 wt/wt%) を投入し、引き続いて滑沢剤であるステアリン酸マグネシウム (0.2 wt/w%) を添加し、滑沢混合を実施した。この際、変動する混合条件として混合機の容量と粉体充填率を変動させて実施した。これら条件の一覧表を Table. III-1 に示す。滑沢混合経時にて適宜混合を停止し、熱浸透率測定用サンプルとして 10 g を混合機内粉層部中心 1 cm より 20 mL カップにて採取した。混合操作の終了は、熱浸透率での測定値が変化しない地点までとした。

Table. III-1 混合条件一覧 (各条件の仕込量)

		粉体充填率					
		8.8 %	17.5 %	35.1 %	52.6 %	70.2 %	87.7 %
混合機 容量	TM-20 (20 L) 18.7 rpm	1.0	2.0	4.0	6.0	8.0	10.0
	TM-50 (50 L) 16.4 rpm	2.5	-	10.0	15.0	-	25.0
	TM-100 (100 L) 14.3 rpm	5.0	-	20.0	30.0	-	50.0

単位 : kg

「-」 : 実施せず

### 3-5. 得られた滑沢混合の進行曲線の解析方法

「2-5. 得られた滑沢混合の進行曲線の解析方法」と同一の方法で解析した。

## 論文目録

本研究成果は、以下の学術雑誌に公表した。

1) Jumpei Uchiyama, Yoshiteru Kato, and Yoshifumi Uemoto: Evaluation of risk and benefit in thermal effusivity sensor for monitoring lubrication process in the Pharmaceutical Products Manufacturing. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40, 999-1004 (2014). [第1章]

2) Jumpei Uchiyama, and Shigeru Aoki: Evaluation of the lubrication mechanism at various rotation speeds and granule filling levels in a container mixer using a thermal effusivity sensor. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41, 1172-1181 (2015). [第2章]

3). Jumpei Uchiyama, Shigeru Aoki, and Yoshifumi Uemoto: New approach to evaluate the lubrication process in various granule filling levels and rotating mixer sizes using a thermal effusivity sensor. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 63, 164-179 (2015). [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) 内山純平、上本好文 熱浸透率センサーを用いた滑沢混合のモデル検証 製剤と粒子設計シンポジウム 第27年会 (金沢、2010年)

2) 内山純平、青木茂 熱浸透率センサーを用いた滑沢混合進行の調査 製剤機械技術学会 第24回大会 (名古屋、2014年)

## 参考文献

- 1) N. A. Armstrong: TABLET MANUFACTURE. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.*, 2713-2732 (2002).
- 2) T. Higuchi, E. Nelson, and L. W. Busse: The Physics of Tablet Compression . III. Design and Construction of an Instrumented Tableting Machine. *Journal of The American Pharmaceutical Association.*, 43(6), 344-348 (1954).
- 3) K. P. Rao, G. Chawla, A. M. Kaushal, and A. K. Bansal: Impact of Solid-State Properties on Lubrication Efficacy of Magnesium Stearate. *Pharmaceutical Development and Technology.*, 10, 423-437 (2005).
- 4) K. D. Ertel, and J. T. Carstensen: Chemical, Physical, and Lubricant Properties of Magnesium Stearate. *Journal of Pharmaceutical Sciences.*, 77, 7, 625-629 (1988).
- 5) E. Fukui, N. Miyamura, and M. Kobayashi: Effect of magnesium stearate or calcium stearate as additives on dissolution profiles of diltiazem hydrochloride from press-coated tablets with hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in the outer shell. *International Journal of Pharmaceutics.*, 216, 137-146 (2001).
- 6) Y. Miyake, C. Sadakata, and S. Toyoshima: Studies on Packing-Property of Pharmaceutical Powders. II. Compacting Phenomenon of Pharmaceutical Powders in the Course of Mixing with Calcium Stearate. *Yakugaku zasshi.*, 92(11), 1301-1305 (1972).
- 7) Y. Miyake, A. Shinoda, M. Furukawa, C. Sadakata, and S. Toyoshima: Studies on Packing-Property of Pharmaceutical Powders. III. Influence of Calcium Stearate Content on Compacting Phenomenon of Pharmaceutical Powders. *Yakugaku zasshi.*, 93(9), 1112-1115 (1973).
- 8) H. Yamamoto, Y. Tozuka, M. Uchida, and H. Takeuchi: Evaluation of availability of sugar ester (SE) having different properties as a lubricant. *J. Soc. Powder Technol, Japan.*, 47, 388-393 (2010).
- 9) Y. Takeuchi, E. Katsuno, S. Yajima, T. Tomita, K. Tahara, and H. Takeuchi: Evaluation of Some Excipients during Direct Tableting Processes Using their Flowability Index and Shearing Test. *J. Soc. Powder Technology Japan.*, 51, 77-87 (2014).

- 10) 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*, 71 (4), 223-227 (2011).
- 11) T. Kamiya, H. Kondo, H. Hiroma, S. Nakajima, M. Watanabe, K. Yamashita, K. Sako, M. Uemura, and T. Hashizume: Development of the Novel Functional In-line Lubrication System and Applications for Pharmaceutical Industry. *J. Soc. Powder Technology Japan.*, 49, 889-895 (2012).
- 12) N. Harnby: An engineering view of pharmaceutical powder mixing. *PSTT.*, 3(9), September, 303-309 (2000).
- 13) B. Chaudhuri, A. Mehrotra, F. J. Muzzio, and M. S. Tomassone: Cohesive effects in powder mixing in a tumbling blender. *Powder Technology.*, 165, 105–114 (2006).
- 14) B. Remy, B. J. Glasser, and J. G. Khinast: The Effect of Mixer Properties and Fill Level on Granular Flow in a Bladed Mixer. *AIChE Journal.*, 56(2), 336-353 (2010).
- 15) A. Alexander, T. Shinbrot, B. Johnson, and F. J. Muzzio: V-blender segregation patterns for free-flowing materials: effects of blender capacity and fill level. *International Journal of Pharmaceutics.*, 269, 19-28 (2004).
- 16) H. P. Kuo, P. C. Knight, D. J. Parker, and J. P. K. Seville: Solids circulation and axial dispersion of cohesionless particles in a V-mixer. *Powder Technology.*, 152, 133– 140 (2005).
- 17) D. Brone, A. Alexander, and F. J. Muzzio: Quantitative Characterization of Mixing of Dry Powders in V-Blenders. *AIChE Journal.*, 44(2), 271-278 (1998).
- 18) A. W. Chester, J. A. Kowalski, M. E. Coles, E. L. Muegge, F. J. Muzzio, and D. Brone: Mixing dynamics in catalyst impregnation in double-cone blenders. *Powder Technology.*, 102, 85–94 (1999).
- 19) A. C. Shah, and A. R. Mlodozieniec: Mechanism of Surface Lubrication: Influence of Duration of Lubricant-Excipient Mixing on Processing Characteristics of Powders and Properties of Compressed Tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences.*, 66(10), 1377-1382 (1977).
- 20) L. Roblot-Treupel, and F. Puisieux: Distribution of magnesium stearate on the surface of lubricated particles. *International Journal of Pharmaceutics.*, 31, 131-136 (1986).
- 21) M. S. H. Hussain, P. York, and P. Timmins: A study of the formation of magnesium stearate film on sodium chloride using energy-dispersive X-ray analysis. *International Journal of Pharmaceutics.*, 42, 89-95 (1988).



- 22) A. M. Salpekar, and L. L. Augsburger: Magnesium Lauryl Sulfate in Tableting: Effect on Ejection Force and Compressibility. *Journal of Pharmaceutical Sciences.*, 63(2), February, 289-293 (1974).
- 23) K. Kakimi, T. Niwa, and K. Danjo: Influence of Compression Pressure and Die-wall Pressure on Tablet Sticking. *Yakugaku zasshi.*, 131(5), 597-601 (2011).
- 24) M. R. Billany, and J. H. Richards: Batch variation of magnesium stearate and its effect on the dissolution rate of salicylic acid from solid dosage forms. *Drug Development And Industrial Pharmacy.*, 8(4), 497-511 (1982).
- 25) G. Levy, and R. H. Gumtow: Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient in Tablet Lubricants. *Journal of Pharmaceutical Sciences.*, 52, 12, 1139-1144 (1963).
- 26) J. Wang, H. Wen, and D. Desai: Lubrication in tablet formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.*, 75, 1-15 (2010).
- 27) H. Abe, and M. Otsuka: Effects of lubricant-mixing time on prolongation of dissolution time and its prediction by measuring near infrared spectra from tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy.*, 38(4), 412-419 (2012).
- 28) P. J. Jarosz, and E. L. Parrott: Effect of Lubricant on Tensile Strength of Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy.*, 10(2), 259-273 (1984).
- 29) J. Kikuta, and N. Kitamori: Effect of mixing time on the lubricating properties of magnesium stearate and the final characteristics of the compressed tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy.*, 20(3), 343-355 (1994).
- 30) FDA (2004). Guidance for Industry, PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. Available at:  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070305.pdf>.
- 31) G. S. Rekhi, R. B. Caricofe, D. M. Parikh, and L. L. Augsburger: A New Approach to Scale-Up of a High-Shear Granulation Process. *Pharmaceutical Technology.*, 20(10), October, 1-10 (1996).
- 32) F. J. Muzzio, and A. W. Alexander: Scale Up of Powder-Blending Operations. *Pharmaceutical Technology, SCALING UP MANUFACTURING.*, s34-s44 (2005).

- 33) J. Kushner IV, and F. Moore: Scale-up model describing the impact of lubrication on tablet tensile strength. *International Journal of Pharmaceutics.*, 399, 19–30 (2010).
- 34) P. Pandey, R. Turton, N. Joshi, E. Hammerman, and J. Ergun: Scale-up of a Pan-Coating Process. *AAPS PharmSciTech.*, Article 102, 7 (4), E1-E8 (2006).
- 35) J. G. Van der Watt, and M. M. de Villiers: The effect of V-mixer scale-up on the mixing of magnesium stearate with direct compression microcrystalline cellulose. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.*, 43, 91-94 (1997).
- 36) P. M. Portillo, M. G. Ierapetritou, and F. J. Muzzio: Characterization of continuous convective powder mixing processes. *Powder Technology.*, 182, 368-378 (2008).
- 37) A. U. Vanarase, M. Alcal, J. I. J. Roza, F. J. Muzzio, and R. J. Romanach: Real-time monitoring of drug concentration in a continuous powder mixing process using NIR spectroscopy. *Chemical EngineeringScience.*, 65, 5728-5733 (2010).
- 38) A. U. Vanarase, and F. J. Muzzio: Effect of operating conditions and design parameters in a continuous powder mixer. *Powder Technology.*, 208, 26-36 (2011).
- 39) H. Leuenberger: New trends in the production of pharmaceutical granules: batch versus continuous processing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.*, 52, 289–296 (2001).
- 40) G. I. Tardos, M. I. Khan, and P. R. Mort: Critical parameters and limiting conditions in binder granulation of fine powders. *Powder Technology.*, 94 245-258 (1997).
- 41) N.-O. Lindberg, and L. Leander: Instrumentation of a kenwood major domestic type mixer for studies of granulation. *Drug Development And Industrial Pharmacy.*, 8(5), 775-782 (1985).
- 42) P. Holm, T. Schaefer, and H. G. Kristensen: Granulation in high-speed mixers Part V. Power consumption and temperature changes during granulation. *Powder technology.*, 43, 213-223 (1985).
- 43) P. J. Sirois, and G. D. Craig: Scale-up of a High-Shear Granulation Process Using a Normalized Impeller Work Parameter. *Pharmaceutical Development and Technology.*, 5(3), 365-374 (2000).

- 44) B. Iskandarani, P. K. Shiromani, and J. H. Clair: Scale-up Feasibility in High-Shear Mixers: Determination Through Statistical Procedures. *Drug Development and Industrial Pharmacy.*, 27(7), 651-657 (2001).
- 45) C. A. Radeke, B. J. Glasser, and J. G. Khinast: Large-scale powder mixer simulations using massively parallel GPU architectures. *Chemical Engineering Science.*, 65, 6435-6442 (2010).
- 46) A. Faure, P. York, and R. C. Rowe: Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes : a review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.*, 52, 269-277 (2001).
- 47) H. Stahl: Understanding and Controlling Drying Process. *PDA Journal of GMP and Validation in Japan.*, 8(2), 118-125 (2006).
- 48) S. S. Sekulic, H. W. Ward, II, D. R. Brannegan, E. D. Stanley, C. L. Evans, S. T. Sciavolino, P. A. Hailey, and P. K. Aldridge: On-Line Monitoring of Powder Blend Homogeneity by Near-Infrared Spectroscopy. *Analytical Chemistry.*, 68(3), February 1, 509-513 (1996).
- 49) P. A. Hailey, P. Doherty, P. Tapsell, T. Oliver, and P. K. Aldridge: Automated system for the on-line monitoring of powder blending processes using near-infrared spectroscopy Part I. System development and control. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.*, 14, 551-559 (1995).
- 50) M. Blanco, R. G. Bano, and E. Bertran: Monitoring powder blending in pharmaceutical processes by use of near infrared spectroscopy. *Talanta.*, 56, 203-212 (2002).
- 51) D. J. Wargo, and J. K. Drennen: Near-infrared spectroscopic characterization of pharmaceutical powder blends. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.*, 14, 1415-1423 (1996).
- 52) A. S. El-hagrasy, H. R. Morris, F. D'AMICO, R. A. Lodder, and J. K. Drennen III: Near-Infrared Spectroscopy and Imaging for the Monitoring of Powder Blend Homogeneity. *Journal Of Pharmaceutical Sciences.*, 90, 9, 1298-1307 (2001).
- 53) M. Lemieux, F. Bertrand, J. Chaouki, and P. Gosselin: Comparative study of the mixing of free-flowing particles in a V-blender and a bin-blender. *Chemical Engineering Science.*, 62, 1783-1802 (2007).
- 54) S. S. Sekulic, H. W. Ward, II, D. R. Brannegan, E. D. Stanley, C. L. Evans, S. T. Sciavolino, P. A. Hailey, and P. K. Aldridge: On-Line Monitoring of Powder Blend Homogeneity by Near-Infrared Spectroscopy. *Analytical Chemistry.*, 68(3), 509-513 (1996).

- 55) N.-H. Duong, P. Arratia, F. Muzzio, A. Lange, J. Timmermans, and S. Reynolds: A Homogeneity Study Using NIR Spectroscopy: Tracking Magnesium Stearate in Bohle Bin-Blender. *Drug Development And Industrial Pharmacy.*, 29(6), 679-687 (2003).
- 56) K. Terashita: Evaluation the mixing and Distribution of Magnesium Stearate Lubricant and Other Components Tablet Blend Using NIR Spectroscopy. *Pharm Tech Japan.*, 28(12), 2407-2410 (2012).
- 57) H. Nakagawa, M. Kano, S. Hasebec, T. Suzukia, and N. Wakiyama: Real-time monitoring of lubrication properties of magnesium stearate using NIR spectrometer and thermal effusivity sensor. *International Journal of Pharmaceutics.*, 441, 402-413 (2013).
- 58) K. Terashita, and T. Sato: Feasibility Study: Real-Time Monitoring of Blending End Point of Magnesium Stearate by AOTF-NIR Spectrometer. *Pharm Tech Japan.*, 24(4), 613-620 (2008).
- 59) M. Donoso, D. O. Kildsig, and E. S. Ghaly: Prediction of Tablet Hardness and Porosity Using Near-Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy as a Nondestructive Method. *Pharmaceutical Development And Technology.*, 8(4), 357-366 (2003).
- 60) M. Otsuka, and I. Yamane: Prediction of Tablet Hardness Based on Near Infrared Spectra of Raw Mixed Powders by Chemometrics. *Journal Of Pharmaceutical Sciences.*, 95(7), 1425-1433 (2006).
- 61) M. Otsuka, and I. Yamane: Prediction of Tablet Properties Based on Near Infrared Spectra of Raw Mixed Powders by Chemometrics: Scale-Up Factor of Blending and Tableting Processes. *Journal Of Pharmaceutical Sciences.*, 98(11), 4296-4308 (2009).
- 62) M. Andersson, M. Josefson, F. W. Langkilde, and K.-G. Wahlund: Monitoring of a film coating process for tablets using near infrared reflectance spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.*, 20, 27-37 (1999).
- 63) M. Andersson, S. Folestad, J. Gottfries, M. O. Johansson, M. Josefson, and K.-G. Wahlund: Quantitative Analysis of Film Coating in a Fluidized Bed Process by In-Line NIR Spectrometry and Multivariate Batch Calibration. *Analytical Chemistry.*, 72(9), 2100-2018 (2000).
- 64) J. D. Kirsch, and J. K. Drennen: Near-Infrared Spectroscopic Monitoring of the Film Coating Process. *Pharmaceutical Research.*, 13(2), 234-237 (1996).

- 65) E. Yonemochi: Application of thermal effusivity sensor to evaluate the manufacturing and quality of pharmaceuticals. *Netsu Sokutei.*, 35(4), 180-184 (2008).
- 66) L. Mathews, C. Chandler, S. Dipali, P. Adusumilli, S. Lech, S. Daskalakis, and N. Mathis: Monitoring Blend Uniformity with Effusivity. *Pharmaceutical Technology.*, April, 80-84 (2002).
- 67) M. K. Ghorab, R. Chatlapalli, S. Hasan, and A. Nagi: Application of Thermal Effusivity as a Process Analytical Technology Tool for Monitoring and Control of the Roller Compaction Process. *AAPS PharmSciTech.*, 8, 155-161 (2007).
- 68) Y. Roy, S. Closs, N. Mathis, and E. Nieves: Thermal Effusivity as a Process Analytical Technology: To Optimize, Monitor, and Control Fluid-bed Drying. *Pharmaceutical Technology.*, November, 21-28 (2004).
- 69) Y. Roy, N. Mathis, S. Closs, J. Boodram, M. Hervas, M. Sundararajan, T. Larason, and W. Meyer: Online thermal effusivity monitoring: A promising technique for determining when to conclude blending of magnesium stearate. *Tablets and Capsules.*, 3, 38-47 (2005).
- 70) K. Terashita: Meeting PAT Requirements by Evaluating the Mixing and Distribution of Magnesium Stearate Lubricant and Other Components in a Tablet Blend Using On-Line Analytical method Part 1. *Pharm Tech Japan.*, 28(5), 921-926 (2012).
- 71) A. Harrisa, and D. N. Sorensen: Thermal Conductivity Testing of Minimal Volumes of Energetic Powders. *Journal of Pyrotechnics.*, 25, 49-54 (2007).
- 72) A.S. El Hagrasy, S.-Y. Chang, D. Desai, and S. Kiang: Raman spectroscopy for the determination of coating uniformity of tablets: assessment of product quality and coating pan mixing efficiency during scale-up. *Journal of Pharmaceutical Innovation.*, September/October 37-42 (2006).
- 73) T. Yano, and K. Terashita: Influence of the density and particle size of powder upon the mixing degree and mixing rate in various mixers. *Journal of the Society of Powder Technology Japan.*, 11, 392-399 (1974).
- 74) D. Brone, and F.J. Muzzio: Enhanced mixing in double-cone blenders. *Powder Technology.*, 110, 179-189 (2000).
- 75) D.R. Van Puyvelde, B.R. Young, M.A. Wilson, and S.J. Schmidt: Experimental determination of transverse mixing kinetics in a rolling drum by image analysis. *Powder Technology.*, 106, 183-191 (1999).

- 76) A. Santomaso, M. Olivi, and P. Canu: Mechanisms of mixing of granular materials in drum mixers under rolling regime. *Chemical Engineering Science.*, 59, 3269-3280 (2004).
- 77) O. S. Sudah, D. Coffing-Beach, and F. J. Muzzio: Quantitative characterization of mixing of free-flowing granular material in tote (bin)-blenders. *Powder Technology.*, 126, 191-200 (2002).
- 78) P. E. Arratia, Nhat-hang Duong, F. J. Muzzio, P. Godbole, A Lange, and S. Reynolds: Characterizing mixing and lubrication in bohle Bin blender. *Powder Technology.*, 161, 202-208 (2006).
- 79) V. R. Nalluri, and M. Kuentz: Advancing Pharmaceutical Dry Milling by Process Analytics and Robustness Testing. *Journal of Pharmaceutical Innovation.*, 5, 100-108 (2010).
- 80) I. Inoue, K. Yamaguchi, and K. Sato: Motion of Particle and Mixing Process in a Horizontal Drum Mixer. *Kagaku Kogaku.*, 34, 1323-1329 (1970).
- 81) S. Gamito: Growth models and their use in ecological modelling: an application to a fish population. *Ecological Modelling.*, 113, 83-94 (1998).
- 82) R. D. Berger: Comparison of the Gompertz and Logistic Equations to Describe plant Disease progress. *Phytopathology.*, 71(7), 716-719 (1981).
- 83) D. Satoh: A Discrete Gompertz Equation and a Software Reliability Growth Model. *IEICE TRANSACTIONS on Information and Systems.*, E83-D (7), 1508-1513 (2000).
- 84) O. S. Sudah, D. Coffin-Beach, and F. J. Muzzio: Effects of blender rotational speed and discharge on the homogeneity of cohesive and free-flowing mixtures. *International Journal of Pharmaceutics.*, 247, 57-68 (2002).
- 85) G. K. Bolhuis, S. W. De Jong, C. F. Lerk, and H. Dettmers: The effect of magnesium stearate admixing in different types of laboratory and industrial mixers on tablet crushing strength. *Drug Development and Industrial Pharmacy.*, 13(9-II), 1547-1567 (1987).
- 86) J. Maeda, T. Suzuki, and K. Takayama: Novel Method for Constructing a Large-Scale Design Space in Lubrication Process by Using Bayesian Estimation Based on the Reliability of a Scale-Up Rule. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.*, 60(9), 1155-1163 (2012).

87) R. Kapil, D. N. Kapoor, and S. Dhawan: Flow, compressive, and bioadhesive properties of various blends of poly(ethylene oxide). *Drug Development and Industrial Pharmacy.*, 36(1), 45-55 (2010).

88) M. P. Mullarney, B. C. Hancock, G. T. Carlson, D. D. Ladipo, and B. A. Langdon: The powder flow and compact mechanical properties of sucrose and three high-intensity sweeteners used in chewable tablets. *International Journal of Pharmaceutics.*, 257, 227-236 (2003).

89) Flowability testing with the revolution powder analyzer. Available at :  
<http://www.mercsci.com/flowability.htm>.