

氏名 (生年月日) <sup>うち</sup> <sup>やま</sup> <sup>じゅん</sup> <sup>べい</sup>  
内 山 純 平 (1982年9月23日)

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 論博 第198号

学位授与の日付 2015年9月30日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位論文題目 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

論文審査委員 (主査) 教授 小暮 健太郎

(副査) 教授 北出 達也

(副査) 准教授 坂根 稔康

## 論文内容の要旨

医薬品の中で最も広く普及している固形製剤である錠剤は、粉末を成型する製法（以下、打錠と記載）にて製造されている。打錠に用いる粉末は、様々な製造工程（前混合、造粒、乾燥、整粒、混合、滑沢混合など）を経て調製される。これら各工程では、有効成分以外の様々な機能を有する添加剤を加えることにより、各工程の製造性を確保すると共に、最終的な物理化学的特性を確保することで医薬品の有効性、安全性を担保している。代表的な添加剤としては、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付着防止）等がある。これら添加剤の中でも本研究では滑沢剤に着目した。代表的な滑沢剤として、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。滑沢剤の混合は、粉末に対して滑沢剤を微量（約0.2から2.0%程度）添加し混合するのみの非常に単純な工程である。しかし、滑沢混合過程は不可逆進行であり、粉末に対して滑沢剤を適度に分散・展延・被覆させることが望まれる。滑沢剤の混合過程が不十分な場合、粉末の流動性低下による打錠工程での錠剤質量のバラツキや、打錠時の臼杵への付着が発生するなど、錠剤の安定的な製造に悪影響を与えてしまう。一方で、滑沢混合過程が過度に進行した場合、滑沢剤が均質に分散され、粉末に対して完全に展延、被覆してしまい、粉末粒子間の結合力低下による錠剤硬度の低下や、有効成分粒子への過度な被覆による溶出性の遅延などの物理化学的特性に大きな影響を与えてしまう。これらのことから、定められた品質の錠剤を安定に製造するためには、滑沢混合過程の適切な制御が求められる。滑沢混合過程に影響する製造パラメータとして、混合機の回転速度、充填率、スケール、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スケール変更の検討段階で滑沢混合過程をモニタリングする方法がないため、最適な製造条件の決定には、各パラメータを変動させた製造条件ごとに粉末を打錠し、得られた錠剤の物理化学的特性の詳細を検討することで、製造パラメータ設定の適切性を評価している。すなわち、滑沢混合過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、固形製剤の製造工程における課題である。このことは、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、製造所の変更

伴う混合機のスケール及び機種変更など、様々な場面で製造パラメータの変更時にも生じる問題である。

滑沢混合過程に限らず、医薬品の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評価を実現することは、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おいて、容易にその過程の詳細な把握が可能になることから、製造性の向上や、不良医薬品発生リスクの低減につながり、医薬品品質の保証向上に寄与することが期待される。近年、滑沢混合過程に対する様々な分析装置の適用が検討されている。近赤外スペクトル等を利用する粉体中の特定物質のミクロな均質性評価方法が通常成分の混合性評価の目的で汎用されている。しかし本研究では、微量の滑沢剤を適度に分散・展延・被覆させることを目的とした滑沢混合過程のマクロな物理化学的变化を詳細に検出するため、粉体の熱浸透度のマクロな変化を指標とした熱浸透率センサーを選定した。すなわち、本研究では熱浸透率センサーを用い、微量の滑沢剤の混合過程とそのメカニズムを検討し、上述した課題である各製造パラメータの変動による影響について検討した。

第1章では、滑沢混合過程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。その結果、微量の滑沢剤（添加量0.2%）においても、センサーは滑沢混合過程の変動をモニタリング可能であり、高い感度を有することが確認された。また、錠剤の代表的な物理化学的特性指標である錠剤硬度と熱浸透率との間に高い負の相関関係を認めたことから、熱浸透率を指標とすることで、製造パラメータ変更時でも、同等硬度を有する錠剤が製造可能なことが示唆された。さらに、熱浸透率を決定する因子（高密度・熱伝導率・熱容量）に着目し、滑沢混合過程における変動について検討した。その結果、高密度は、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。これら因子の変動結果から滑沢混合過程は2相性を有することが示唆された。すなわち、1相目は滑沢剤の混合粉末中への分散過程であり、2相目は分散された滑沢剤の展延及び粉体粒子への被覆過程であると推察された。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で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指標になることが明らかとなった。

第2章及び第3章では、様々な製造パラメータの変化時における熱浸透率の変動を、熱浸透率センサーを用いて詳細に解析することで、滑沢混合過程を評価するとともに、そのメカニズムについて検討した。

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過程に与える影響を検討した。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。しかしながら、ある一定以上の高い回転速度では、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回転速度、すなわち臨界回転速度が存在することを見出した。さらにこれらの原因を明らかにするために、回転速度変化時における混合機内の粉体流動状況について検討した。その結果、臨界回転速度は充填率によって異なるが、混合機内のなだれ流動が消滅する回転速度と臨界回転速度は一致することを明らかにした。すなわち、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を明らかにした。

第3章では、スケールと充填率の滑沢混合過程における重要性を検討した。その結果、検討した範囲ではスケールに関係なく、充填率と回転回数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、スケール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。さらに充填率を変動させ

た場合の混合機内の粉体流動状態を検討したところ、充填率によって混合機1回転あたりのなだれ流動回数が増加すること、さらになだれ流動の発生する面積との間に強い相関関係があることを見出した。

以上のことから、本研究によって、これまで不明であった滑沢混合過程における重要因子が、回転回数、及びなだれ流動の頻度と面積であることを明らかにした。さらに、これら重要因子と混合条件の変動パラメータ（回転速度、充填率、混合機のスケール等）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。

本研究により、滑沢混合過程の重要因子を特定したことで、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与える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。また、本研究において提案する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性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。

## 論文審査の結果の要旨

申請者は本学位論文において、固形製剤の製造工程における課題として、未だ不明な点が多い滑沢混合過程における製造パラメータ変動の影響に着目し、熱浸透率センサーを用いて微量の滑沢剤混合過程とそのメカニズムを検討するとともに、各製造パラメータの変動による影響について検討している。

第一章では、「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」について検討を行い、これまで詳細な評価が困難であった滑沢混合過程について、熱浸透率センサーを用いることで詳細な評価が可能であることを見出している。また、熱浸透率を指標として滑沢混合過程の2相性を捉えることに成功し、熱浸透率センサーの有用性を示している。

第二章では、「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」に取り組み、混合機の回転パラメータが滑沢混合過程に及ぼす影響について検討することで、滑沢混合の進行に混合機内のなだれ流動の確保が重要であること、また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を見出している。

第三章では、「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」を目的として、混合機の容量と充填率の変化が滑沢混合過程に及ぼす影響について検討し、充填率が回転回数と同様に重要な因子であることを明らかにしている。また、充填率によって混合1回転あたりのなだれ回数が増加し、滑沢混合の進行となだれ流動が発生する粉体表面積との間に強い相関関係があることを見出している。さらに、重要因子と混合条件の変動パラメータを考慮することで、滑沢混合の進行挙動を予測可能なモデルを構築するとともに、予測値及び実測値が一致することを明らかにしている。

以上、申請者は本研究において、熱浸透率センサーを用いて微量の滑沢剤混合過程とそのメカニズムを検討することにより、固形製剤の製造工程における課題として不明な点が多かった微量の滑沢剤混合過程を詳細に検討することで、そのメカニズムを明らかにし、さらに滑沢混合の進行挙動を予測可能なモデルの構築に成功している。これらの研究成果は、製剤研究の工業化検討における迅速化、

医薬品製造現場における製造スケール変更時の生産性向上に有用な情報であり、医薬品製造全体に貢献する有益な知見である。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。