

博士学位論文審査要旨

2017年2月17日

論文題目: Numerical modelling of die filling and compaction in pharmaceutical
tableting process

(打錠工程における充填及び圧縮成型の数値モデリングに関する研究)

学位申請者: 古川 諒一

審査委員:

主査: 同志社大学大学院理工学研究科 教授 白川 善幸

副査: 同志社大学大学院理工学研究科 教授 森 康維

副査: 神戸学院大学薬学部 教授 市川 秀喜

要 旨:

高品質な医薬品を多くの人々に提供するためには、製薬企業において最適で安定した製造プロセスを効率的に構築することが必要である。そのためには医薬品プロセス開発の加速と開発コストの低減を両立することが重要であり、これを実現する1つの手段として数値シミュレーションによる製造プロセスのモデリングがある。錠剤製造プロセスの単位操作には、造粒、整粒、混合、打錠、コーティングなどがあり、これらの中でも打錠工程は、錠剤の外観、質量、強度、厚み、製剤均一性、含量、溶出性等の品質に対してクリティカルな影響を及ぼすため正確な制御が要求される。本論文では、薬品の賦形剤や pH 調整剤に使用される炭酸カルシウムの形態制御のために、分子動力学シミュレーションおよびモンテカルロシミュレーションを用いた結晶炭酸カルシウム/水界面の解析を行った。その結果、Ca と CO₃ の特定の面が電氣的に引きつけ合い凝集することならびに結晶表面間距離が小さくなるほど結晶面から受ける力によって水の動きが制限され構造化が進むとともに水の誘電率に影響することが分かった。この1次粒子間の特性を踏まえ、凝集2次粒子の生成を詳細に検討し、特徴的な形状を示す顆粒の形成機構を明らかにした。続いて顆粒を錠剤化するプロセスにおける圧縮挙動を検討するために、顆粒の単軸圧縮試験の結果を基に離散要素法を用いた多顆粒の圧縮挙動のモデリングを行った。その結果、Heckel プロットの低圧領域の曲線において振動が生じていることから、顆粒の再配列が認められた。そこで圧縮速度を上げたところ、この振動が小さくなったことから高い圧縮速度では再配列が十分に促進されていない状態で圧縮が進むことが分かった。また打錠工程では顆粒と添加剤の混合物を打錠機のホッパーより供給し、臼内へと充填され圧縮成型が行われるが、この臼内への顆粒流入を様々な条件下でシミュレーションし、その結果を応答曲線法により解析した。これにより、臼内部の偏析状態とその発現機構を明らかにできた。さらに有限要素法により高圧力下で打錠した際に発生しやすいキャッピングの予測法を検討した。その際、密度依存型の Brucker-Prager Cap モデルの降伏条件を用い、キャッピング現象が錠剤内部の密度分布に起因することを示した。

以上より、錠剤製造プロセスにおける各単位操作の基礎となるシミュレーションを行い、操作パラメータの決定ならびにプロセスの最適化に資する方法について提案した本論文は、博士(工学)(同志社大学)の学位を授与するにふさわしいものであると認められる。

総合試験結果の要旨

2017年2月17日

論文題目: Numerical modelling of die filling and compaction in pharmaceutical tableting process (打錠工程における充填及び圧縮成型の数値モデリングに関する研究)

学位申請者: 古川 諒一

主査: 同志社大学大学院理工学研究科 教授 白川 善幸

副査: 同志社大学大学院理工学研究科 教授 森 康維

副査: 神戸学院大学薬学部 教授 市川 秀喜

要 旨:

本論文提出者は、2008年3月に本学工学研究科博士課程（前期課程）を修了し、2014年より理工学研究科博士課程（後期課程）に在籍している。本論文の主たる内容は、*Journal of Materials Science*, vol.49, 1724, 2014, *Journal of Molecular liquid*, vol.194, 115, 2014, *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 493, 182, 2015, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 35, 284, 2016, *AAPS Pharm SciTech*（掲載決定）に掲載され、十分な評価を受けている。2017年1月14日午後1時30分より約1時間半にわたって提出論文に関する学術講演会（博士論文公聴会）が開かれ、種々の質疑討論が行われたが、提出者の説明により十分な理解が得られた。さらに講演会終了後、審査委員により学位論文に関連した諸問題につき口頭試験を実施した結果、十分な学力を確認できた。提出者は、英語による論文発表ならびに国際会議での発表、語学試験にも合格しており、十分な語学能力を有すると認められる。よって、総合試験の結果は合格であると認める。

博士學位論文要旨

論文題目： Numerical modelling of die filling and compaction in pharmaceutical tableting process (打錠工程における充填及び圧縮成型の数値モデリングに関する研究)

氏名： 古川 諒一
要旨：

高品質な医薬品を定常的に供給するため、製薬企業では最適で安定的な製造プロセスを構築することが求められている。特に、医薬品の開発における日米 EU 医薬品規制調和国際会議ガイドライン Q8 が合意されて以降、Quality by Design の考え方にに基づき、体系的に製造プロセスを評価・理解し、科学及びリスクに基づく知識やデータを蓄積することの重要性が益々高まっている。医薬品の製造プロセスで生じる偏析や打錠障害等の現象、及び、得られた錠剤の特性（溶出性や安定性等）を多面的に理解するためには非常に多くの実験回数が必要であるが、予め製造工程で生じる現象を予測することができれば、開発スピードの加速と開発コストの低減を両立することが可能となる。そのため、コンピュータを用いた数値シミュレーションによる製造プロセスのモデリングが強く望まれている。

錠剤の製造プロセスの単位操作は、造粒、整粒、混合、打錠、コーティングなどの粉体の不均一系のプロセスで構成されており、数値シミュレーションは粉体挙動を把握し、モデリングを構築するための有用なツールとなる。錠剤の製造プロセスの中でも打錠工程は錠剤の外観、質量、強度、厚み、製剤均一性、含量、溶出性等の品質に対して重大な影響を及ぼすため、精緻な制御が要求される。薬物を含む顆粒と崩壊剤や滑沢剤などの各種添加剤を混合し、ロータリ式打錠機により高速で圧縮成型することで所望の特性を有する錠剤を製造している。打錠前のプロセスで顆粒特性に大きく影響を与える造粒工程では、使用する各種原料のロット間差により錠剤の品質特性が左右されることがあるため、原料の特性を正確に制御することは非常に重要である。打錠用顆粒をロータリ式打錠機に搬送し、高速で圧縮成型するため、搬送時の偏析や圧縮成型時の打錠障害の発生がしばしば問題となることがある。製剤開発の際には、偏析や打錠障害が生じないように実験的に検討するが、処方、製法、剤形の変更やスケールアップの際に突如として問題になることがある。このような問題を解決するためには、シミュレーションにより製造プロセスで生じている現象を科学的に理解することが重要となる。そこで、本論文では打錠工程において、最終製品である錠剤の品質に影響すると考えられる添加剤原料の粒子生成機構、充填時における顆粒の偏析現象並びに圧縮成型（顆粒の圧縮挙動、キャッピング）に関してシミュレーションによる現象の解明を行った。

本論文の構成として、第1章の序論に始まり、第2章及び第3章では分子動力学（MD）シミュレーション及びモンテカルロ（MC）シミュレーションにより粒子生成機構の解明を試みた。続いて、離散要素法（DEM）を用いて、第4章では多顆粒の圧縮挙動を、第5章では打錠機内における顆粒流動時の偏析について解析を行った。更に、第6章では有限要素法（FEM）によるキャッピングの予測法を検討した。最後に、第7章にて本論文を総括する。

薬物や賦形剤を含む粉体にバインダーを添加し、凝集させて顆粒を調製するため、ロット間ばらつきの小さい顆粒を安定的に製造するためには賦形剤の粒子形態や粒子径の制御が重要となる。第2章では、賦形剤やpH調整剤として使用される炭酸カルシウムをモデル物質として、炭酸カルシウムの粒子形態に関する特性について焦点を当てた。炭酸カルシウムの特異的な粒子形態である紡錘状炭酸カルシウムの生成機構の解明を目的として、MDシミュレーションによる炭酸カルシウム/水界面の解析を行った。炭酸カルシウムの主要な結晶面である(001)Ca, (001)CO₃,

(100), (104)面について気液界面の MD シミュレーションを行った結果, (001)Ca 面は正に, (001)CO₃ 面は負に帯電し, (100)および(104)面はほぼ中性であることがそれぞれ分かった. このことから, (001)Ca と (001)CO₃ 面は電氣的に引きつけ合い易く, 凝集しやすいと考えられた. また, 結晶表面間距離を小さくして凝集過程における水分子の挙動を観察した結果, 結晶表面間距離が小さくなるほど結晶面から受ける力によって水の動きが制限され, 構造化が進むとともに水の誘電率に影響していることが分かった. 更に, 一次粒子の凝集過程におけるエネルギーの変化を調べるため, 粒界エネルギーを求めたところ, (001)Ca と(001)CO₃の組合せにおいて小さい値を示し, 粒界エネルギーの面からもこれらの面は凝集しやすいことが示唆された. 第 2 章の MD シミュレーションより得られた表面電荷密度の値を用いて, 第 3 章では一次粒子に表面電荷モデルを導入することで異方性を考慮し, MC シミュレーションによって凝集状態を調べた. MC シミュレーションにおいて, 一次粒子は軸を連ねて凝集し, 紡錘状を形成することが明らかとなった. MC シミュレーションで得られた紡錘状クラスターのアスペクト比は実験結果と良好に一致し, 本シミュレーションにより紡錘状炭酸カルシウムは一次粒子の表面電荷の異方性により軸を連ねて凝集し, 生成することが示唆された.

圧縮成型時は顆粒の譲り合い, 破壊, 塑性変形が複雑に絡み合いながら進行し, 顆粒の譲り合いと破壊挙動は錠剤の成型に大きく影響することが知られている. そこで第 4 章では, DEM により粒子を線形バネで連結して顆粒をモデル化し, 杵臼による圧縮成型時の顆粒の譲り合い及び破壊をシミュレートした. まず, モデル化する顆粒を得るため, 流動層に D-マンニトールを投入し, 流動させながらヒドロキシプロピルセルローズ溶液をスプレーして顆粒を調製した. 流動層造粒により調製した顆粒は, 一次粒子がヒドロキシプロピルセルローズにより架橋されて連結しており, DEM による顆粒モデルと同様の状況が再現できる. 得られた顆粒の単軸圧壊試験を行い, 破壊時の圧子の力と距離が一致するように DEM パラメータを決定した. 次に, DEM によりモデル化された顆粒を臼内に充填し, 圧縮中の顆粒の譲り合い及び破壊挙動をシミュレートしたところ, 低圧領域において上杵にかかる力の振動が認められ, これは顆粒が譲り合っているためと推察された. Heckel プロットの低圧領域の曲線においてこの振動が生じていることから顆粒の譲り合いであることが分かる. 圧縮速度を上げたところ, この振動は小さくなったことから高い圧縮速度では譲り合いが十分に促進されていない状態で圧縮が進んでいると考えられた. 本シミュレーションにおいて, 顆粒が譲り合いながら破壊され, 圧縮されていく現象が正確に表されており, 譲り合いと破壊挙動を加味した顆粒の設計に有用な知見をもたらすと期待される.

打錠工程では顆粒と添加剤の混合物を打錠機のホッパーより供給し, フィードシューを通して臼内へと充填され, 圧縮成型が行われる. フィードシューから臼内への充填に際しては, 臼内への流入不良による質量ばらつきや顆粒の特性の違いによる偏析が問題となることがあるが, 打錠機内の粒子の流動状態を実験的に観察することは困難である. そこで第 5 章では, 2 成分粒子群の粒子径差が臼内での偏析に及ぼす影響を明らかとすることを目的として, DEM によりフィードシュー内及び臼内への粒子の流入挙動の解析を行った. 大粒子の粒子径 500 μm に対して小粒子の粒子径を 400, 300, 200 μm と変化させて粒子径の異なる 2 成分系において, 打錠速度を変化させて臼内の移動方向及び垂直方向の各位置における偏析を検討した. DEM により得られた結果を応答曲面法 (RSM) により解析したところ, 小粒子の粒子径, 臼内の移動方向及び垂直方向の各位置は偏析状態に影響することが明らかとなった. 一方で, 打錠速度の違いが偏析に及ぼす影響には統計的な有意差は認められなかった.

第 4 章および第 5 章において, DEM によって粒子を離散的に取り扱うことで, 顆粒の圧縮挙動及び充填挙動を正確に評価することが可能となった. しかし, 塑性変形を伴う大変形を取り扱うには粉体を連続体として取り扱う FEM が有用であり, 高圧力で打錠した際に発生し易い錠剤のキャッピング現象を予測するためには FEM により錠剤内部の状態を精密に再現することが必

須となる。そこで、第6章では錠剤の賦形剤として使用されている結晶セルロースをモデル粉体として選択し、キャッピング傾向の予測を目的としてFEMによる錠剤の圧縮成型シミュレーションを行った。キャッピングのリスクを確認する方法として硬度測定時（diametrical compression）に生じる錠剤の横割れを確認する方法がある。本研究において、この横割れをキャッピング傾向と定義し、2つの形状の錠剤（シングルR及びダブルR）を単発打錠により圧縮成型して調製し、得られた錠剤の硬度測定時の横割れを確認したところ、ダブルRの錠剤の方が低圧力でキャッピング傾向が生じており、キャッピングが生じやすい剤形であることが分かった。この現象をFEMにより解析するには粉体の弾塑性変形を正確にシミュレートする必要があるため、密度依存型のDrucker-Prager Cap（DPC）モデルの降伏条件を採用した。FEMによりシングルR及びダブルRの形状の錠剤を圧縮成型したところ、錠剤内部の密度分布に違いがあり、この差がキャッピングの生じやすさに影響していると考えられた。続いて、FEMにより錠剤の硬度測定をシミュレートしたところ、キャッピング傾向が認められた錠剤では錠剤の内部より塑性歪みが増加していることが分かった。一方で、キャッピング傾向が認められていない錠剤では錠剤の外側から塑性歪みが増加していたため、この塑性歪みの変化に着目することで剤形が変化した際のキャッピング傾向の予測が可能となることが分かった。

以上のように、本論文では打錠工程のプロセス設計にシミュレーションを活用すべく、原料特性の制御、顆粒のモデリング、顆粒充填及び圧縮挙動のシミュレーションを実施した。シミュレーションにより、科学的に現象を理解するとともに、頑健なプロセスの設計に寄与すると考えられる。