

称号及び氏名	博士（工学） 水永 大輔
学位授与の日付	2025 年 3 月 31 日
論文名	「医薬品粉体の速度依存的圧縮変形挙動に関する基礎的研究と評価法の開発」
論文審査委員	主査 綿野 哲 副査 野村 俊之 副査 岩崎 智宏

論文要旨

医薬品分野において、錠剤は経口固形製剤の 70%以上を占める主要な剤形のひとつである。錠剤は有効成分である薬物と添加剤から構成され、これらの粉体原料の混合物あるいは造粒物を金型に充填し、上下の杵によって圧縮成形することで製造される。錠剤圧縮成形技術は錠剤の品質を確保するための重要なプロセスであり、原料粉体の物理化学的特性と圧縮成形条件の最適な組み合わせによって錠剤の品質が決定される。医薬品の開発初期段階では、検討に使用できる薬物量が限られるため、少量の粉体で錠剤を製造可能な材料試験機や単発式打錠機が使用される。プロトタイプ錠剤処方を確立したのち、ロータリー打錠機を用いて治験薬製造が行われる。治験薬製造段階では製造プロセスのスケールアップが行われ、商業生産で安定して錠剤が製造可能な条件が確立される。打錠プロセスのスケールアップにおいては、ロータリー打錠機の大型化に伴い、研究開発段階で使用される小型機と比較して、商業生産スケールの大型機では打錠速度の増加により圧縮時間が大幅に短縮される。打錠速度は錠剤製造において重要な要因であり、打錠速度の増加が粉体の圧縮変形挙動に直接的な影響を与えることが知られている。原料粉体の速度依存的な圧縮変形挙動の違いは、錠剤の密度分布や機械的強度に直接的な影響を及ぼす。高速打錠の条件下では圧縮時間が短縮されるため、粉体の圧縮成形に要す

る時間が確保されず、錠剤内部の結合力が不十分な場合には、打錠工程内あるいは次工程への搬送、製品の輸送時の外力の影響によって錠剤の破損が生じる可能性がある。研究開発段階では認められなかった圧縮成形時のトラブルが商業生産で発生した場合、製剤の上市時期および医療現場への供給の遅延につながる。従来から、打錠速度が錠剤の圧縮成形性に与える影響は、多くの研究者や製薬企業によって重要な課題として取り上げられてきた。これらの研究は、粉体の変形挙動を理解し、スケールアップ時のトラブルを予測するための基礎的な知見を提供している。粉体の圧縮特性を評価するためには、Heckel 解析、力学的エネルギー、応力緩和試験などの方法が広く用いられている。特に、ひずみ速度感受性 (Strain Rate Sensitivity : SRS) は、打錠速度に依存した圧縮変形挙動を定量的に評価する指標として注目されている。SRS については、1980 年代から多くの知見が得られているものの、評価条件については明確化されていない。また、力学的エネルギーおよび応力緩和試験については、原料粉体の速度依存性の評価に適用した事例はほとんど知られていない。既往の多くの研究は添加剤やアセトアミノフェンのような薬物、あるいはそれらの物理混合物を対象としており、薬物の変形特性の差異を考慮した評価法の報告はほとんど見当たらない。そこで、本研究では医薬品粉体の速度依存的な変形挙動を実験的に解析し、実験室スケールのロータリー打錠機を用いてスケールアップリスクを評価するための試験系を構築することを目的とした。本論文はその研究成果をまとめたものであり、以下に本論文を構成する各章の概要を紹介する。

第 1 章では、打錠プロセスのスケールアップに関する課題と既往の研究を整理し、本研究の背景と目的を述べた。

第 2 章では、圧縮変形特性の異なる医薬品添加剤 4 種類 (リン酸水素カルシウム水和物、乳糖水和物、結晶セルロースおよびトウモロコシデンプン) を試料として選択し、打錠シミュレータを用いて力学的エネルギーおよび応力緩和におよぼす打錠速度の影響について検討した。既往研究の多くでは、速度依存的な圧縮変形挙動の評価において、圧縮時および除荷時の杵の移動が一定速度であり、最大圧縮到達時の圧縮停滞時間がゼロとなる鋸波状波形が適用されている。本章の検討においては、打錠速度の影響と圧縮停滞時間において発生する応力緩和の影響を評価するため、圧縮時の杵速度を低速 (0.5 mm/s) および高速 (100 mm/s) と変化させ、最大圧縮時の杵位置を保持する台形状波形にて検討した。力学的エネルギーについては、塑性エネルギーと弾性エネルギーに加えて、塑性エネルギーの時間依存成分として塑性流動エネルギーを定義し、杵速度の影響を検討した。その結果、リン酸水素カルシウム水和物の塑性流動エネルギーおよび応力緩和挙動はリン酸水素カルシウム水和物では杵速度の影響を受けなかったものの、他の粉体試料についてはトウモロコシデンプン > 結晶セルロース > 乳糖水和物の順で圧縮時の杵速度の影響を受けやすかった。臼内の粉体の粒子密度の上昇 (空隙率の低下) にともなって塑性流動エネルギーと応力緩和に及ぼす杵速度の影響は低減したことから、塑性流動および応力緩和の発生メカニズムには臼内の粉体を構成する粒子の移動と再配列の関与が推察された。応力緩和はひずみが一定の条件下で測定されるが、単軸圧縮による応力緩和試験では、軸方向のひずみが応力緩和に伴いわずかに増加することが確認された。半径方向の応力緩和については、既往の研究では注目されていなかったものの、本検討の結果、4 種の粉体試料の圧縮変形挙動を良好に反映することが明らかになった。

第3章では、薬物と添加剤のヤング率とポアソン比について検討するとともに、応力緩和挙動についてレオロジーモデルを用いた解析を行い、弾性係数と粘性係数の比較を行った。薬物として、市販製剤に含まれる有効成分であるシロスタゾールとイブプロフェンを用いた。シロスタゾールは錠剤化した際に圧縮成形性に問題はないものの、イブプロフェンは圧縮成形性に乏しいモデル薬物として既往の研究に用いられている。なお、応力緩和試験には薬物のほか、前章で使用した乳糖水和物と結晶セルロースを7:3の質量比で混合したプラセボ粉体を用いた。レオロジーモデルとして、一般化 Maxwell モデルを適用した応力緩和挙動の解析の結果、低圧縮成形性のモデル薬物であるイブプロフェンは、シロスタゾールおよびプラセボ粉体と比較して高い弾性係数と低い粘性係数を示した。イブプロフェンとシロスタゾールのヤング率とポアソン比について、第2章で用いた4種の添加剤（リン酸水素カルシウム水和物、乳糖水和物、結晶セルロースおよびトウモロコシデンプン）と比較することで、各粉体試料の弾性的な性質の特徴を把握した。その結果、シロスタゾールについては結晶セルロースと同程度のヤング率であったものの、ポアソン比は脆性材料であるリン酸水素カルシウム水和物と類似していた。一方、イブプロフェンはシロスタゾールと全く異なり、ヤング率とポアソン比はトウモロコシデンプンと類似していることが明らかとなった。

第4章では、流動性や成形性に乏しく単独ではハンドリングが困難な薬物（シロスタゾールおよびイブプロフェン）を添加剤で希釈した粉体中から薬物の速度依存的な圧縮成形挙動を評価する指標としてひずみ速度感受性（Strain Rate Sensitivity : SRS）に着目し、その試験条件の妥当性について検討した。第1章で述べた通り、医薬品粉体の速度依存的変形挙動の評価指標として、SRS が広く知られている。SRS は、低速度と高速度の2種類の打錠速度で得られる平均降伏圧を用いて算出される。さらに、平均降伏圧は in-die 法と out-of-die 法のいずれの手法でも取得可能であり、それらの試験条件の特性を理解して活用する必要がある。また、SRS を計算する際の2水準の速度差は明確に定義されておらず、現状では Roberts と Rowe により提唱された 0.033 mm/s（低速度条件）および 300 mm/s（高速度条件）が主に利用されている。これらの条件は、一般的な材料試験機やロータリー打錠機のみでは達成困難であることから、打錠シミュレータを用いて試験が行われる。本研究では、製薬企業で汎用される実験室スケールのロータリー打錠機を用いて、SRS を取得するための適正な試験条件を確立することを目的とした。シロスタゾールまたはイブプロフェンを含む混合粉体をモデルとして用い、打錠速度が原薬の変形特性に及ぼす影響について検討した。混合粉体における原薬の圧縮特性を out-of-die SRS を指標として評価した。本研究の結果、実験室スケールのロータリー打錠機で取得した out-of-die SRS は、商業生産スケールの打錠機に外挿可能であった。また、シロスタゾールとイブプロフェンの混合粉体の圧縮変形特性に関し、SRS を指標として検出するためには周速差が 300 mm/s 以上必要であった。さらに、圧縮性に対する打錠速度の影響は、薬物濃度が 10% 以上であれば、SRS を指標として圧縮性に対する打錠速度の影響を検出可能であることが明らかになった。

第5章では、第4章で打錠シミュレータを用いて確立した試験条件について、研究開発段階で一般的に使用される小型のロータリー打錠機を用いた検証を実施した。薬物は前項までの検討で使用した薬物に加えて、市販製剤の有効成分であり、かつイブプロフェンと同様に圧縮成形性に乏しいプロブコールをモデル薬物として追加した。これらの薬物を 20% 含有する粉体を

試料とし、打錠速度が粉体試料の圧縮成形性に及ぼす影響を定量的に評価する手法を検討した。薬物と混合する添加剤については乳糖水和物/トウモロコシデンプン系、乳糖水和物/結晶セルロース系の2種の処方を使用した。圧縮成形性については、圧縮圧と空隙率の関係である圧縮性、空隙率と錠剤の引張強度の関係である成形性に加えて、得られた錠剤の破壊強度測定時の破壊パターンから打錠障害のひとつであるキャッピング傾向を定量化して指標とした。その結果、ラボスケールのロータリー打錠機を用いて回転盤回転数 20 rpm と 60 rpm の2水準で錠剤を製造して圧縮成形性を評価することによって、ベースとなる添加剤処方が異なる場合でも3種の薬物の速度依存的な圧縮成形性の違いを検出することが可能であった。また、ロータリー打錠機にて異なる回転盤回転数で製造した錠剤の SRS を指標とすることで、キャッピング傾向を定量的に評価可能であることが明らかとなった。

第6章では、本研究で得られた知見を総括した。

審査結果の要旨

錠剤は医薬品分野において、経口固形製剤の70%以上を占める主要な剤形のひとつであり、原料粉体を金型に充填し、上下の杵によって圧縮成形することで製造される。これまで、打錠速度は錠剤製造において重要な要因であり、打錠速度が粉体の圧縮変形挙動に直接的な影響を与えることが知られているが、定量的な解析は行われていない。本研究は、医薬品粉体の速度依存的な変形挙動を実験的に解析するとともに、スケールアップリスクを評価するための試験系を構築することを目的としたものであり、以下の成果を得ている。

(1) 圧縮変形特性の異なる医薬品添加剤4種類（リン酸水素カルシウム水和物、乳糖水和物、結晶セルロースおよびトウモロコシデンプン）を試料として選択し、打錠シミュレータを用いて力学的エネルギーおよび応力緩和におよぼす打錠速度の影響を明らかにした。

(2) 付着凝集性が極めて強く、成形性に乏しいシロスタゾールとイブプロフェンをモデル薬物とし、前項で用いた4種類の添加剤を用いて、薬物と添加剤のヤング率ポアソン比を取得するとともに、レオロジーモデルを用いて応力緩和挙動を解析した。その結果、シロスタゾールについては結晶セルロースと同程度のヤング率であったものの、ポアソン比は脆性材料であるリン酸水素カルシウム水和物と類似していた。一方、イブプロフェンはシロスタゾールと全く異なり、ヤング率とポアソン比はトウモロコシデンプンと類似していることを明らかにした。

(3) 薬物の速度依存的な圧縮成形挙動を評価する指標としてひずみ速度感受性（Strain Rate Sensitivity : SRS）に着目し、SRSを取得するための適正な試験条件を確立した。混合粉体における薬物の圧縮特性をout-of-die SRSを指標として評価した結果、実験室スケールのロータリー打錠機で取得したout-of-die SRSは、商業生産スケールの打錠機に外挿可能であることを示唆した。

(4) イブプロフェンと同様に圧縮成形性に乏しいプロブコールをモデル薬物として追加し、これらの薬物を20%含有する粉体を試料とし、打錠速度が粉体試料の圧縮成形性に及ぼす影響を定量的に評価した。その結果、ベースとなる添加剤処方異なる場合でも3種の薬物の速度依存的な圧縮成形性の違いを検出することが可能であった。また、ロータリー打錠機にて異なる回転盤回転数で製造した錠剤のSRSを指標とすることで、キャッピング傾向を定量的に評価可能であることが明らかにした。

以上の諸成果は、医薬品粉体の速度依存的な変形挙動を明らかにし、スケールアップリスクを評価するための試験系を提案したものであり、医薬品固形製剤に関わる学術・産業上の発展に大きく貢献するものである。また、申請者が今後自立して研究活動を行う上で必要とされる能力と学識が備わっていることを証したものである。