

博士論文要旨

多機能性打錠評価装置による 打錠特性新規評価システムの構築に関する研究

長村 崇史

錠剤は携帯性、服用性等に優れ、医薬品の剤形に広く選択されている。錠剤の調製法は混合粉末を直接圧縮成形する直打法及び湿式造粒法等によって製造された顆粒を打錠する顆粒圧縮法（間接打錠法）があるが、いずれも商業生産においてはロータリー打錠機を用いて大量生産される。その際、バインディング、キャッピング等の打錠障害が発生すると安定的に生産、供給ができなため、錠剤処方設計時には細心の注意が払われる。しかし現状では、打錠障害の発生を処方設計の段階で予測する事は難しく、通常、製剤設計者の経験則を基に添加剤の種類及び配合量が決定される。

著者はこの問題の解決を目指し、打錠特性新規評価システムの構築を企図した。評価に用いた多機能性打錠評価装置（GTP-1）は、近年開発された、圧縮過程の圧力、変位の測定、排出時の力、そして得られた錠剤の硬度の測定が可能な小型圧縮測定機器である。GTP-1を用いて得られるこれらの特性値を組み合わせて、種々の粉体の圧縮特性を解析し、打錠障害を回避した錠剤の処方設計への活用を試みた。本評価システムの特徴は、粉体圧縮性の指標に粉体の弾性回復率、圧縮成形性の指標に錠剤の強度（TFS）、そして製造性の指標に錠剤の排出圧（ES）を用いる事である。これらの内TFS及びESを組み合わせて、圧縮成形性及び製造性の特徴を四つの領域に分け、粉体の打錠特性を視覚的に表現した。打錠特性が既知の医薬品添加剤を用いて、この新規評価システムの妥当性を検証したところ、個々の添加剤の特性を反映した結果を得た。

さらに、薬物を含むモデル処方に対して同様な検証を行ったところ、それぞれの処方の打錠特性を定量的に測定できる事が明らかとなり、直打法の錠剤処方において添加剤の種類や配合量を決定する際に活用できる事が示された。さらに、滑沢剤の混合時間の様な製造条件の変動に伴う打錠特性への影響についても定量的な評価が可能である事も明らかにした。

GTP-1は少量の粉体試料で測定できる事を特徴とするが、実際の商業生産における打錠結果を予想するためには、GTP-1による静的な低速打錠の結果と生産用ロータリー打錠機による高速打錠結果の相関を明らかにする必要がある。そこで、滑沢剤の配合量や錠剤形状によって打錠障害が現れる処方を選定し、両者の結果を比較した。滑沢剤の配合量を四水準に変化させた錠剤処方に対して、本評価システムでの評価および実際のロータリー打錠機での打錠を行った。また、実生産で用いる様々な形状の杵を使用して評価し、ロータリー打錠機を用いた結果とも比較した。その結果、杵形状を変化させた本評価システムの結果は、別途実施したロータリー打錠機による打錠特性を反映した結果となり、両者の相関性が確認できた。

さらに流動層造粒法により製造される顆粒を用いる間接打錠法の処方設計における本評価システムの有用性を検証した。打錠障害を起こすことが明らかとなっている薬物を用い、本システムを活用して添加剤（結合剤、崩壊剤、滑沢剤）の配合量を最適化した結果、商業生産において製造障害が発生しない錠剤処方を設計する事ができた。ラボスケールで最適化された打錠特性を目標にスケールアップすれば、打錠障害を回避した安定的な生産を確立できる事も確認された。

以上の研究により構築された打錠特性新規評価システムは、直打法や打錠のための流動層造粒法の処方設計に活用でき、さらには、商業生産用のロータリー打錠機における打錠障害回避も可能であり、製品開発にも大きく貢献すると考えられる。

論文審査結果の要旨

| | |
|---------|------------------------------------|
| 氏名（本籍） | 長村 崇史 (岐阜県) |
| 学位の種類 | 博士（薬学） |
| 学位記番号 | 乙 第 3 7 6 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 3 0 年 3 月 1 0 日 |
| 学位授与の条件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当者 |
| 学位論文の題名 | 多機能性打錠評価装置による打錠特性新規評価システムの構築に関する研究 |
| 論文審査委員 | (主査) 近藤 伸一 |
| | (副査) 杉山 正 |
| | (副査) 舘 知也 |

錠剤の製造において、バインディング等の打錠障害が発生すると、安定的に生産・供給ができなくなることが問題であるが、打錠障害の発生を処方設計の段階で予測することは難しく、通常は製剤設計者の経験則に基づいて処方される。本研究では、多機能性打錠評価装置（GTP-1）を用いた打錠特性の新規評価システムの構築を目指すとともに、GTP-1により得られた知見を基に、実生産機への応用と評価の有用性について詳細に検討を行った。打錠特性の評価として、粉体圧縮性の指標とし弾性回復率を、圧縮成形性として錠剤の強度（TFS）、製造性の指標として錠剤の排出圧（ES）を用い、その内 TFS および ES を組み合わせて圧縮成形性および製造性の特徴を四つの領域に分け、粉体の打錠特性を視覚的に表現できることを見出した。GTP-1 の評価の結果を基に、生産用ロータリー打錠機で錠剤を調製したところ、実生産機の打錠特性と GTP-1 の評価結果とが良好な相関関係があることを明らかとした。さらに、本評価法は、直打法に限らず間接打錠法においても有効であることも見出した。以上の結果から、本打錠特性評価システムは、直打法や打錠のための流動層造粒法の処方設計に活用でき、かつ、商業生産用打錠機における打錠障害回避も可能であり、製品開発にも大きく貢献することが期待され、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。