

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

目次

緒論

第1章 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

第1節 緒言

第2節 GTP-1の機能と打錠特性の解析

第3節 打錠特性を視覚的にキャラクターゼーションする新規評価システムの構築

第4節 医薬品添加剤及び錠剤モデル処方キャラクターゼーション

第1項 新規評価システムの医薬品添加剤への適用

第2項 新規評価システムの錠剤モデル処方への適用

第3項 処方及び製造条件の変動因子が打錠特性に及ぼす影響の予測

第5節 小括

第2章 実生産用ロータリー打錠機における直打処方の打錠障害の新規評価システムによる予測

第1節 緒言

第2節 打錠処方中の滑沢剤量が打錠特性に及ぼす影響の予測

第3節 ロータリー打錠機による予測結果の検証

第4節 様々な形状の杵を用いた打錠時における打錠障害予測とその評価

第5節 小括

第3章 打錠障害回避を目的とした処方設計への新規評価システムの適用

第1節 緒言

第2節 新規評価システムを活用した錠剤処方の最適化

第1項 崩壊剤の量

第2項 結合剤の量

第3項 滑沢剤の量

第3節 ロータリー打錠機による予測結果の検証

第1項 崩壊剤の量

第2項 結合剤の量

第3項 滑沢剤の量

第4節 スケールアップ

第5節 小括

第 4 章 総括及び考察

実験の部

略語集

謝辞

引用文献

緒論

医薬品の投与形態には大きく分けて経口投与と非経口投与の二種類がある。非経口投与には注射、経皮、点眼、経肺等の様々な投与経路があるが、経口投与は口から服用する方法であるため、便利かつ安全な服用方法とされる。医薬品を経口投与する場合、その剤形としては錠剤、カプセル剤、顆粒剤そして散剤等が挙げられるが、特に錠剤は全ての剤形の中で最も生産金額が大きく、全体の約 50%を占めている¹。医薬品の剤形として錠剤が広く選択されている理由として、錠剤化する事により必要量が持ち運びやすくなり携帯性に優れる点が考えられる。また、服用量が適正化、規格化されるため、服用性のみならず安全性の点においても利点がある。

錠剤の代表的な製造方法は直接粉末圧縮法（直打法）と顆粒圧縮法（間接打錠法）である。直打法は主成分と添加剤を混合した粉体を直接打錠して錠剤とする方法である^{2・5}。この製造方法は単位操作が少ないため生産における製造コストを低く抑えられる利点がある。ただし、この方法は粉体に適切な成形性が備わっているものについては適用できるが、成形性が悪い場合は他の添加剤によってこれらの性質を補強する必要があるため、添加剤の種類及び配合量の選択すなわち処方設計が重要となる。また、もう一方の製造方法である顆粒圧縮法は予め流動層造粒^{6・8}、攪拌造粒^{9, 10}及び圧縮造粒^{11・13}により、粉体を顆粒に加工してから打錠して錠剤を製する方法である。顆粒にする事により、圧縮時の成形性を向上させ、強度の高い錠剤が成形される。また、粉体の表面が加工される事により、粉体の付着性や摩擦が軽減され打錠時の製造障害を抑制する効果がある。

いずれの製造法においても、粉末または加工された顆粒を圧縮操作、つまり打錠して錠剤とするが、粉体は次の様な物理的な変化を経て錠剤となる。まず粉体を臼に充填し、杵によって圧縮圧をかけると粒子が相互に移動して再配列するため容積が減少する。そしてさらに圧力がかかると粒子の再配列と粉砕が同時に進行し、粒子同士が塑性変形しながら付着、結合して錠剤に成形される。その後、抜圧し、臼から排出され錠剤が製造される。つまり錠剤の圧縮成形のプロセスは充填、圧縮、抜圧、排出の四工程からなる^{14, 15}。錠剤はこの様な物理的な変化を経て製造されるが、効果的に粉体を圧縮成形するためには一般的に粉体圧縮性（compressibility）と圧縮成形性（compactability）が重要であるとされる。前者は或る強度の錠剤を製するための粉体の圧縮し易さを表す性能である。一般的にこの性能は粉体層を加圧し、粉体層の嵩密度の変化を連続的に測定して、評価することができる。この粉体圧縮性は川北や Heckel らにより古くから研究されており、圧縮成形性の指標としてもしばしば用いられている^{16・19}。一方、後者の圧縮成形性は一般的に成形性と呼ばれる。この特性は圧力を加えることによって得られる粒子間の結合力の強さに関係するもので、錠剤強度の程度を示す。粉体の塑性変形性が大きいという事は、粉体粒子間の接触面積を効率よく増大するという事であり、圧縮成形性にとっては、塑性変形性は好ましい特性である。逆に、弾性特性は成形性にとっては好ましくない特性と言える。しかし、実際に一個粒子の塑性、弾性特性を評価することは容易ではない。そのため、圧縮成形性

は得られた錠剤の硬度を測定して、指標とされることが一般的である²⁰。粉体が錠剤に成形され、十分な錠剤強度を得るためには粉体圧縮性及び圧縮成形性が重要となる。特に直打法は粉体が加工されていないため、粉体自体のこれらの性能が非常に重要となる。

実生産ではロータリー打錠機を用いて錠剤を大量生産するが、打錠障害が発生すると安定的に製品を生産する事ができなくなる。打錠障害は主に粉体付着型と錠剤破壊型の二つに分類される。前者は杵に錠剤が付着し錠剤の一部が剥がれるスティッキング、臼壁での摩擦で錠剤側面に傷が入るバインディングである。後者は錠剤が二層またはそれ以上に分離するキャッピング及びラミネーションである。粉体付着型の打錠障害の原因としては、打錠される粉体の滑沢剤不足、微粉が多い、乾燥不足等が知られており、打錠用の杵や臼との間に摩擦または付着が発生するためと考えられる。一方、錠剤破壊型の打錠障害の原因としては成形物の強度不足、抜圧後の錠剤の弾性回復、圧縮中に粉体に取込まれた空気の膨張等が知られている。

粉体の粉体圧縮性や圧縮成形性が悪い場合、錠剤の強度が弱い等の原因により生産時及びエンドユーザーへの運搬時に割れや欠けを引き起こすリスクがある。そのため、錠剤を設計する際は、圧縮プロセスにおける粉体の粉体圧縮性や圧縮成形性を十分に理解して設計する事が重要である。また、錠剤は粉体を臼に充填し杵を用いて圧縮した後臼から排出して製造されるため、圧縮後の錠剤を臼から排出する際に摩擦があればバインディング等の打錠障害が発生する可能性がある。そのため、排出プロセスにおいて臼との摩擦が少ない粉体に処方設計するべきである。つまり、実生産における打錠障害を回避するためには、先に挙げた粉体圧縮性及び圧縮成形性といった圧縮プロセスにかかわる特性だけでなく、圧縮以降の排出プロセスまでを考慮する必要がある。そこで著者は排出プロセスにおける生産性を考慮する上で、錠剤 - 臼間の摩擦が重要な指標になると考え、製造性 (manufacturability) として定義した。錠剤を処方設計する際は、これらの打錠特性 (粉体圧縮性、圧縮成形性、製造性) を総合的に評価した打錠特性が良好な状態であるべきである。

しかしながら、これらの打錠特性を定量的に理解することは難しい。錠剤の処方を設計する場合、錠剤に添加する添加剤の種類、グレード及び配合量を決定する必要があるが、一般的に、これらの選択、決定は設計者の経験則によるところが多い。そのため、打錠特性を理解した上で処方設計される事は少なく、それによって生産時の製造障害や、流通後の製品の欠点に繋がる様な問題点を見逃す可能性がある。打錠特性を定量的に評価することは困難であるが、近年開発された多機能性打錠評価装置 (The Gamlen Tablet Press (GTP-1)) は圧縮過程の圧力、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であり、粉体圧縮性、圧縮成形性、製造性を一台の装置で測定する事ができる。

以上の背景から著者は GTP-1 を活用して錠剤に含有される添加剤や設計処方の打錠特性を定量的に評価し、さらに視覚的に分かり易くキャラクター化できる新規評価システムの構築を試みた。打錠特性を評価する方法として、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 : tensile fracture stress)、そして製造性の指標に錠剤 - 臼間の摩擦によって生じる排出圧 (ES : ejection

stress) を用いた。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。この新規評価システムを用いて評価された打錠特性と実際の生産用ロータリー打錠機による打錠結果を比較し、錠剤の処方設計への有用性を評価した。また錠剤（杵）の形状は製造性に影響する。割線や刻印がある杵や、表面のカーブが大きい杵は打錠障害が発生し易いとされるが、本評価方法は種々の錠剤の形状（杵の形状）において打錠障害を予測する事ができた。さらに直打法または流動層造粒機を用いた顆粒圧縮法を製造法とする錠剤において、本評価方法が打錠障害を回避した処方の設計に応用できることが確認された。これら研究の経緯及び結果について、以下の各章に詳述する。なお、本論文は以下の如く既に公表あるいは受理され論文を総括したものである。

1) Osamura T., Takeuchi Y., Onodera R., Kitamura M., Takahashi Y., Tahara K., Takeuchi H., 2016. Characterization of tableting properties measured with a multi-functional compaction instrument for several pharmaceutical excipients and actual tablet formulations. *International Journal of Pharmaceutics*. 510, 195-202

2) Osamura T., Takeuchi Y., Onodera R., Kitamura M., Takahashi Y., Tahara K., Takeuchi H., 2017. Prediction of effects of punch shapes on tableting failure by using a multi-functional single-punch tablet press. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 12, 412-417

3) Osamura T., Takeuchi Y., Onodera R., Kitamura M., Takahashi Y., Tahara K., Takeuchi H., 2017. Formulation design of granules prepared by wet granulation method using a multi-functional single-punch tablet press to avoid tableting. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. In Press, Accepted Manuscript

第 1 章

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

第 1 節 緒言

錠剤を設計する際は打錠特性（粉体圧縮性、圧縮成形性、製造性）を理解した上で錠剤に添加する添加剤の種類、グレード及び配合量を決定する必要がある。近年開発された多機能性打錠評価装置 (GTP-1) はコンピュータ制御の卓上型の粉体圧縮装置であり、粉体圧縮性、圧縮成形性及び製造性を一台の装置で測定できる。著者は GTP-1 の機能を用いて、粉体の圧縮工程時の圧力と変位を測定する事により圧縮エネルギーと弾性エネルギーを算出し、これらから求められる弾性回復率を粉体圧縮性の指標とした。また成形された錠剤の TFS を測定し圧縮成形性の指標とした。製造性はスティッキング、キャッピング、バインディング等の打錠障害に関係する性質であるが、Sugimori ら²¹は臼内の残留壁圧を指標としてキャッピングを予測する事を提案した。また Urabe ら^{22, 23}は、微小粉末特性化装置を使用して、微量の粉末試料から一般的な打錠特性および打錠障害の予測が可能であると報告している。この様に製造性の評価には種々のパラメーターが用いられるが、著者は臼から錠剤を排出する際の ES を測定し、それを製造性の指標とする事を提案した。すなわち、GTP-1 で測定される弾性回復率、TFS、ES をそれぞれ粉体圧縮性、圧縮成形性、製造性の指標とした。

第 2 節 GTP-1 の機能と打錠特性の解析

GTP-1 は打錠プロセス中に生じる、粉体を圧縮する際のエネルギー（圧縮エネルギー、弾性エネルギー）、錠剤-臼間の摩擦によって生じる排出圧 (ES)、錠剤の強度 (TFS) を測定できる。つまり、粉体圧縮性、製造性及び圧縮成形性といった打錠特性に関するデータが連続的に得られる。測定手順と得られる各データ類について以下に説明する (Figure 1-1)。

はじめに、測定したい粉末を臼に充填する。そして、上の杵が一定の速度で下降し、荷重が掛けられる事によって粉末が圧縮成形される (Figure 1-1 (1)、(2))。この圧縮過程の圧力と粉末の変位が測定され、塑性変形性を表す圧縮エネルギーが得られる。また、抜圧した後の圧力と変位を測定することにより弾性特性を表す弾性エネルギーが得られる。これらの値から次式 (A) によって、粉の圧縮工程中に失われる力の割合を示す弾性回復率が求められる²⁴。

式 (A)

$$\text{弾性回復率 (\%)} = \frac{\text{弾性エネルギー}}{\text{圧縮エネルギー}} \times 100$$

続いて圧縮成形された錠剤の下部に位置する底面治具を錠剤が排出できる位置までスライドさせる。この位置の状態ですらに杵をさらに下降させる事により、錠剤が臼から

排出される (Figure 1-1 (3))。この排出時に発生する臼と錠剤との摩擦力が測定され、摩擦力の最大値 (P)、錠剤径 (D)、錠剤厚さ (t) を基に次式 (B) より ES が得られる²⁵。

式 (B)

$$ES \text{ (MPa)} = \frac{P}{\pi \times D \times t}$$

また、排出された錠剤を破壊し硬度を測定する (Figure 1-1 (4))。その錠剤硬度 (P)、錠剤径 (D)、錠剤厚さ (t) から錠剤の強度を示す値である TFS が次式 (C) から算出される^{26・29}。

式 (C)

$$TFS \text{ (MPa)} = \frac{2P}{\pi \times D \times t}$$

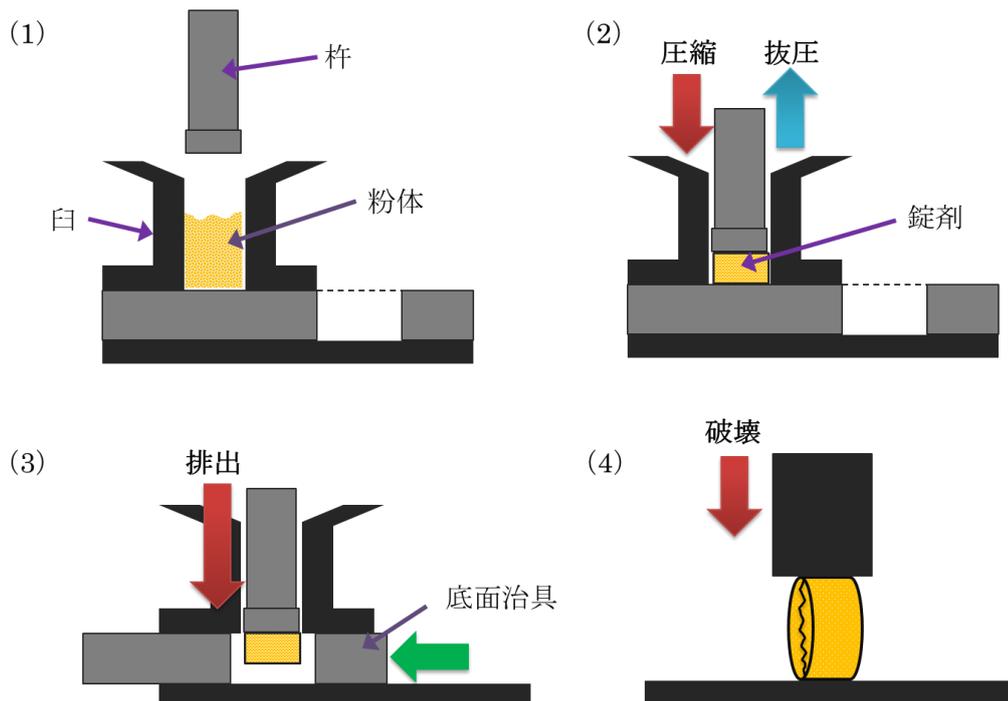


Figure 1-1 GTP-1 の測定手順

第3節 打錠特性を視覚的にキャラクターゼーションする新規評価システムの構築

GTP-1 を用いて測定された打錠特性のデータを視覚的に分かり易くキャラクターゼーションするために、著者は Figure 1-2 に示したプロット方法を提案した。TFS を X 軸に、ES を Y 軸とした座標上に GTP-1 を用いて測定したデータをプロットし、粉体の圧縮成形性及び製造性の状態を四種類に分類する事がこの評価方法の特徴である。粉体を約 200MPa で打錠したときに TFS が 2MPa 以上、ES が 5MPa 以下であれば、その粉末は錠剤として安定的に製造でき、流通時やユーザーの使用に耐えられる物性（性能）を持つ傾向にあると言われている^{30・32}。これらの情報を基に、座標の交点を X 軸の TFS が 2MPa、Y 軸の ES が 5MPa となる様に設定し、GTP-1 によって粉体を荷重 500kg (173.5MPa) で圧縮した際に得られたデータを座標上にプロットした。つまり、圧縮特性及び製造性にて分類された四個の領域から、その粉体の特性を視覚的に判断できる。四個の領域の特性は次の通りである。

- | | |
|------------|-------------------|
| 領域 (I) : | 圧縮成形性が良好 / 製造性が良好 |
| 領域 (II) : | 圧縮成形性が不良 / 製造性が良好 |
| 領域 (III) : | 圧縮成形性が良好 / 製造性が不良 |
| 領域 (IV) : | 圧縮成形性が不良 / 製造性が不良 |

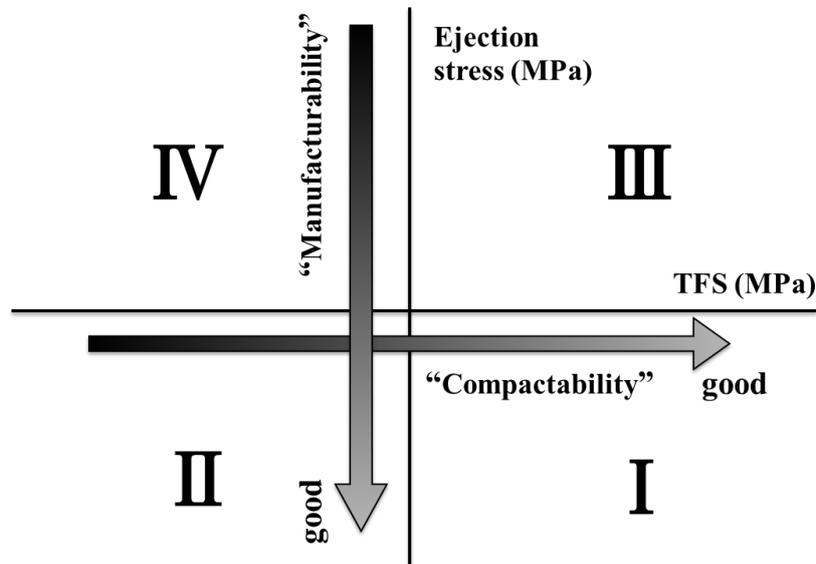


Figure 1-2 Plot way of "Tableting Properties"

粉体が圧縮後に十分な錠剤強度が得られる場合（圧縮成形性が良好）は、TFS が X 軸のプラス側、すなわち領域 (I) または (III) にプロットされる。また錠剤を臼から排出する際に摩擦が低い製造性である場合（製造性が良好）は、ES が Y 軸のマイナス側、すなわち領域 (I) または (II) にプロットされる。つまり、もし粉体の測定結果が領域 (I) にプロットされた場合、その粉体の打錠特性は圧縮成形性及び製造性共

に優れていると言える。つまり、この領域は圧縮して錠剤化するための粉体にとって理想的な打錠特性である。一方、測定結果が領域（IV）にプロットされた場合は、錠剤の強度が弱く、錠剤の臼排出時に強い摩擦が生じる事が予測される。つまり、圧縮成形性及び製造に問題がある粉体である。

著者はこの新規評価システムを錠剤開発に応用するため、医薬品添加剤または錠剤モデル処方での打錠特性のキャラクタリゼーションに本評価方法が適応できるか次節にて検証した。

第4節 医薬品添加剤及び錠剤モデル処方の特徴のキャラクターゼーション

第1項 新規評価システムの医薬品添加剤への適用

近年は錠剤の成分に用いられる様々な添加剤が開発されており、直打法や顆粒圧縮法といった種々の製造方法に応じた添加剤が選択される。錠剤の製造方法の中で特に直打法は、主成分と添加剤を混合した粉体を直接打錠して錠剤とするシンプルな製造方法であるため、その製剤中に供する添加剤には十分な打錠特性が兼ね備えられているべきである。直打法に使用できる添加剤の例として、微粉末のものを流動層造粒法やスプレードライ法等によって造粒した乳糖水和物やマンニトールがあり、一般的には打錠特性に優れた添加剤であると言われている³³。しかしながら、これらの打錠特性については定量的にどの程度の優位性があるかを比較される事は少なく、製剤設計者の経験値としての取り扱いに留まる事が多い。

そこで、著者は先に挙げた新規評価システムを用いて、いくつかの代表的な医薬品添加剤の特性の差を打錠特性の数値として定量的に表す事を試みた。一般的に直打法に用いられない微粉末性の乳糖水和物及びマンニトールと、直打法用として開発された乳糖水和物及びマンニトールの打錠特性を比較し、直打法用添加剤の打錠特性はどの程度優れているか確認した。さらに成形性に優れるとされる結晶セルロースについても打錠特性の数値を測定し、その測定結果が実際の添加剤の特性を反映しているか確認した^{34, 35}。

微粉末性の乳糖水和物やマンニトールは打錠特性が悪く、それぞれ単独では打錠できない事は広く知られており、これらは流動層造粒や攪拌造粒によって加工を施してから打錠プロセスに用いられる。一方、直打法用に開発された乳糖水和物やマンニトールは比較的良好な打錠特性であり、加工する事なく他の添加剤と混ぜて打錠することができる。乳糖水和物は微粉末性の乳糖水和物 (Pharmatose 200 M)、造粒乳糖 (Dilactose R)、スプレードライ乳糖 (FlowLac 90) を試料とした。Dilactose R 及び FlowLac 90 は直打法用グレードの乳糖水和物であり、一般的には打錠特性が良いとされている。マンニトールは微粉末性のマンニトール (Mannitol P)、造粒マンニトール (Granutol R)、スプレードライマンニトール (Parteck M200) を試料とした。Granutol R 及び ParteckM 200 が直打法用グレードである。結晶セルロースは MCC 102、MCC 302 を試料とした。両者共に、そのまま直打法の添加剤として使用できる。

これらの ES 及び TFS を測定した結果を Figure 1-3 に示した。また、弾性回復率 (圧縮エネルギー及び弾性エネルギー) は Table 1-1 に示した。

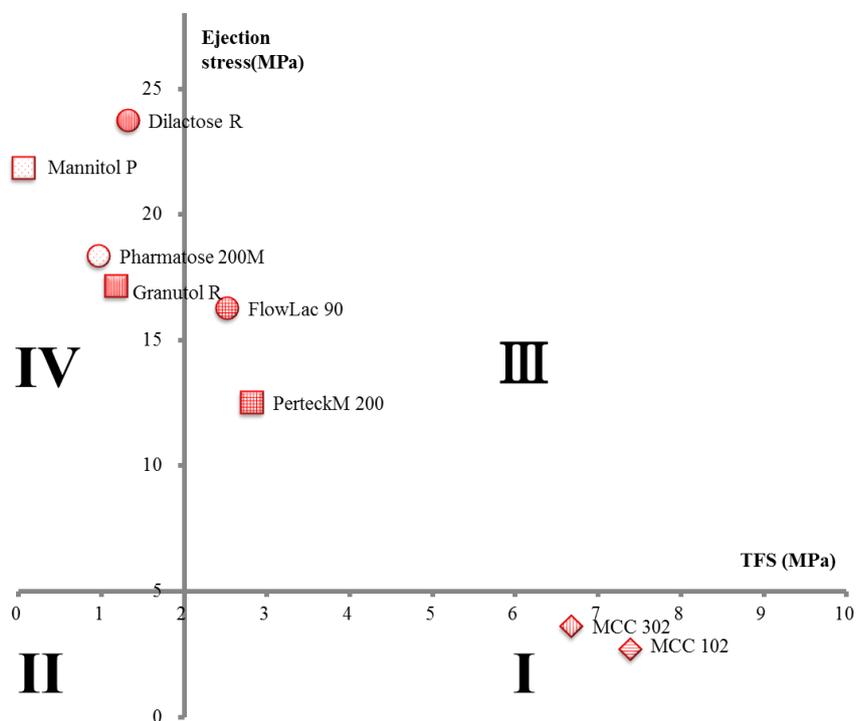


Figure 1-3 Evaluation of various pharmaceutical excipients

Table 1-1 “Compressibility” of excipients

医薬品添加剤	圧縮エネルギー (N*m)	弾性エネルギー (N*m)	弾性回復率 (%)
Pharmatose 200M	1.611	0.829	51
Dilactose R	2.440	0.826	34
FlowLac 90	2.796	0.802	29
Mannitol P	1.766	0.788	45
Granutol R	2.319	0.787	34
ParreckM 200	2.699	0.782	29
MCC 102	3.662	0.825	23
MCC 302	3.342	0.822	25

直打法用の乳糖水和物 (Dilactose R、FlowLac 90) の TFS は微粉末性の乳糖水和物 (Pharmatose 200) より高かった。Dilactose R の TFS は Pharmatose 200 に対して 1.4 倍、FlowLac 90 は 2.6 倍となり、いずれも圧縮成形性が高かった。つまり、直打法用の乳糖水和物は微粉末性よりも打錠特性が優れているという一般的な知見と同じ結果が得られた。一方、ES についてはいずれの乳糖水和物も 5MPa 以上と高く、製造性が悪い結果であり、単独では錠剤化する事は難しいと予測された。さらに、マンニトールにおいても乳糖水和物と似た傾向が確認された。微粉末性のマンニトール P は TFS が 0.1MPa と非常に低く、錠剤に成形され難かった。直打法用のグレードである Granutol R の TFS は 1.2MPa、Parteck M200 の TFS は 2.8MPa であり、圧縮成形性が高かった。また、ES は直打法用の方が比較的低くなったものの、いずれも 5MPa 以上と高く、臼内に粉の付着が確認され製造性は悪かった。通常は直打用の乳糖水和物とマンニトールであっても、滑沢剤が無ければ錠剤と臼との摩擦が大きく、ロータリー打錠機を用いてそれぞれの添加剤を単体で打錠する事は難しいが、GTP-1 の測定結果でも ES が高く、実際の打錠を反映する結果であった。一方、結晶セルロース (MCC102、302) の TFS は非常に高く、ES も十分低い値であり、理想とされる領域 (I) に唯一プロットされた。また弾性回復率は直打法用の添加剤や結晶セルロースの方が低い傾向が確認された (Table 1-1)。

以上の医薬品添加剤の測定結果から、直打法用の添加剤の方が塑性変形性に優れており、錠剤を成形するために適していた。GTP-1 で測定した打錠特性は一般的に知られている添加剤の特徴をよく反映している事が分かった。このため、著者の提案する新規評価システムは医薬品添加剤のキャラクター化に適用できる事が確認された。

第 2 項 新規評価システムの錠剤モデル処方への適用

GTP-1 を用いて、代表的な医薬品添加剤の特性の差を打錠特性の数値として定量的に表す事ができた。著者はロサルタンカリウムを主成分とする錠剤モデル処方の処方設計において添加剤の種類、グレード、その配合量を決定していく際に新規評価システムを活用できないか検討した。このモデル処方の製造方法は主成分と添加剤を混合して打錠する、シンプルな直打法を選択した。製剤の添加剤には先の検討で良好な打錠特性であった Dilactose R 及び MCC 302 を賦形剤として選択した。また、崩壊剤は Starch 1500、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムを選択した。

(A) 処方構成成分の評価

モデル処方を評価する前に、製剤を構成する各成分(ロサルタンカリウム、Dilactose R、MCC 302、Starch 1500) の TFS、ES 及び弾性回復率を測定した。Table 1-2 に結果を示した。MCC 302 は低い弾性回復率であり、優れた粉体圧縮性であった。MCC 302 は良好な圧縮成形性であり、他の構成成分と比較して 5 倍以上の TFS だった。またロサルタンカリウムの ES は Dilactose R と同じく 5MPa より非常に高く、単独では製造性が悪かった。一方、Starch 1500 の ES は 5MPa より低く、良好な製造性であった。これらの添加剤を用いて十分な強度をもった錠剤を設計するためには唯一高い圧縮成形性を有する MCC 302 を処方中に一定量添加すべきと予測された。さらにロサルタンカリウムと Dilactose R の ES は非常に高いため、良好な製造性を確保するためには臼と錠剤の間の摩擦を下げるステアリン酸マグネシウムの配合量の設定が重要になると推察された³⁶。

Table 1-2 “Tableting Properties” of the preparation's ingredients

医薬品添加剤	圧縮成形性 TFS (MPa)	製造性 ES (MPa)	粉体圧縮性 弾性回復率 (%)
ロサルタンカリウム	1.03	18.76	44
Dilactose R	1.32	23.71	34
MCC 302	6.68	3.60	25
Starch 1500	1.36	0.63	33

(B) モデル処方の評価 1

モデル処方として Table 1-3 の処方 (Sample A~I) を GTP-1 で測定し評価した。測定結果は Table 1-4 と Figure 1-4 に示した。サンプルの弾性回復率は 29~40%であり、ロサルタンカリウムの配合量が増える程、弾性回復率は高い値になる傾向にあった。主成分であるロサルタンカリウムの配合量を増やした場合は MCC 302 を減らして調整した。例えば Sample A (LP25/MgSt0/MCC85) と Sample D (LP50/MgSt0/MCC59) は、Sample G (LP75/MgSt0/MCC 35) に対してロサルタンカリウムの配合量を増やしているが、その代わりに MCC 302 の配合量を減らして全体質量を調整した。Sample D (LP50/MgSt0/MCC59) の MCC 302 の配合量は Sample G (LP75/MgSt0/MCC 35) の配合量に対して約 1.7 倍であり、Sample A (LP25/MgSt0/MCC85) では約 2.4 倍である。各々の TFS の結果は Sample G に対して Sample D は約 1.4 倍、Sample A は約 1.7 倍となっており、MCC 302 の配合量の増加に伴い TFS も同じ程度増加した。つまり、MCC 302 の増加により粉末の圧縮成形性が上昇し、錠剤強度が増加したと推察される。一方、Sample G (LP75 / MgSt0 / MCC35) ではロサルタンカリウムを増やす代わりに MCC302 を減らしたため、TFS が 2MPa 付近まで減少し、錠剤の強度が弱くなった。

Table 1-3 Formulations

Sample	A	B	C	D	E	F	G	H	I	P*
ロサルタンカリウム	25	25	25	50	50	50	75	75	75	50
Dilactose R	25	25	25	26	25.5	25	25	25	25	23
MCC 302	85	84.5	84	59	59	59	35	34.5	34	59
Starch 1500	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
ステアリン酸マグネシウム	0	0.5	1	0	0.5	1	0	0.5	1	3
total	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150

(Unit: mg)

※ Sample P は第 3 項の検討に使用

Table 1-4 “Tableting Properties” of the formulations designed
 / When changing the amount of LP, the amount of MCC 302 was controlled, but the
 amount of Dilactose R was fixed.

Sample	壓縮成形性 TFS (MPa)	製造性 ES (MPa)	粉体壓縮性 彈性回復率 (%)
A (LP25/MgSt0/MCC85)	3.70	5.06	29
B (LP25/MgSt0.5/MCC84.5)	3.51	2.03	30
C (LP25/MgSt1/MCC84)	3.38	1.57	31
D (LP50/MgSt0/MCC59)	2.88	8.21	33
E (LP50/MgSt0.5/MCC59)	2.80	4.70	34
F (LP50/MgSt1/MCC59)	2.83	2.28	35
G (LP75/MgSt0/MCC35)	2.13	12.15	37
H (LP75/MgSt0.5/MCC34.5)	2.15	5.29	38
I (LP75/MgSt1/MCC34)	2.17	2.91	40

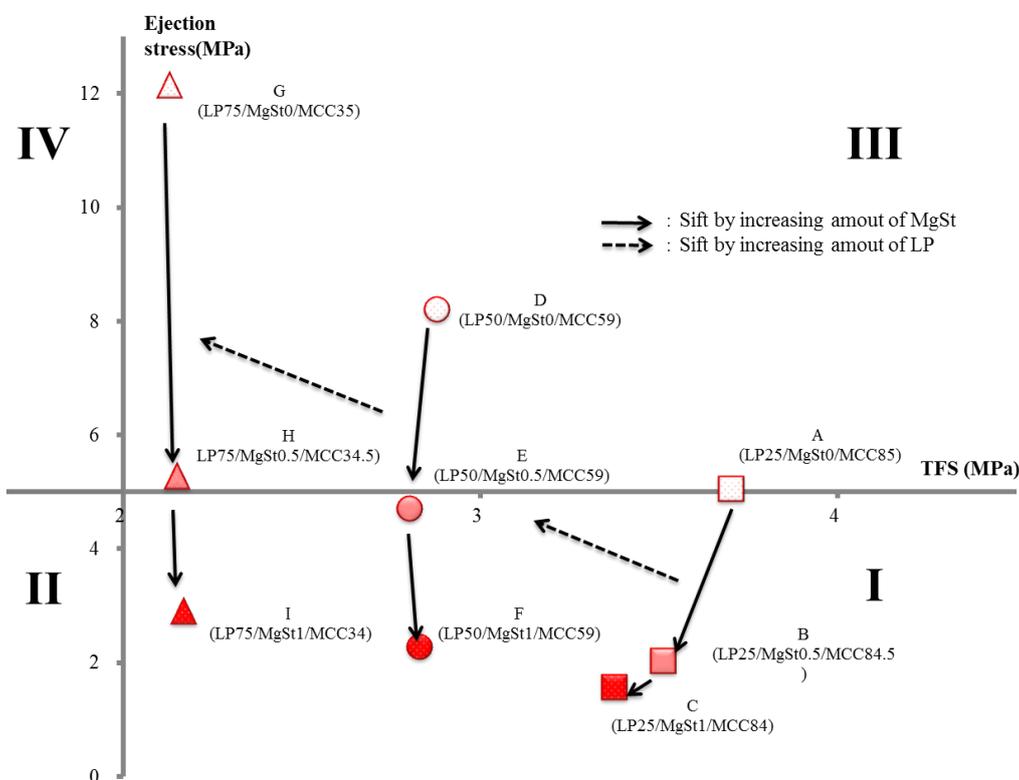


Figure 1-4 “Tableting Properties” of the formulations designed
 /When changing the amount of LP, the amount of MCC 302 is controlled.
 But the amount of Dilactose R is fixed.

ステアリン酸マグネシウムの配合量が 0.5mg の処方系列 (Sample B、E、H)、1.0mg の処方系列 (Sample C、F、I) においても同様の傾向が確認された。これらの結果から、錠剤処方中のロサルタンカリウム及び MCC 302 の配合量が製剤の TFS に定量的に影響を与える事がよく分かった。一方、ES は Sample A(LP25 / MCC85) に対して Sample D(LP50 / MCC59) は約 1.6 倍、Sample G(LP75 / MCC35) は約 2.4 倍であり、ロサルタンカリウムの配合量の増加、つまり、MCC 302 の配合量の減少に伴い ES も同じ程度増加した。この傾向はステアリン酸マグネシウムの配合量が 0.5mg の系列 (Sample B、E、H) 及び 1.0mg の系列 (Sample C、F、I) でも同様であった。また、ステアリン酸マグネシウムの配合量を増やした場合、ロサルタンカリウムがいずれの配合量であっても ES は低下する傾向であった。ステアリン酸マグネシウムを添加すると臼と粉末の間の摩擦が減少し、製造性が向上するという現象が精度よく数値に現れた。ES は 5MPa 以下である事が望ましいため、製造性を考慮した場合、ロサルタンカリウムを 1 錠中 75mg 含有する錠剤処方ではステアリン酸マグネシウムを 1mg 以上配合する事が望ましい。ロサルタンカリウムを 50mg 含有する錠剤処方ではステアリン酸マグネシウムを 0.5mg 配合すれば目標とする ES となる。また、ロサルタンカリウムが 25mg の錠剤処方はステアリン酸マグネシウムがいずれの量であっても良好な製造性であると言える。

(C) モデル処方の評価 2

Table 1-5 の処方 (Sample D~F、J~O) を GTP-1 で測定した。測定結果は Table 1-6 と Figure 1-5 に示した。全てのサンプルの弾性回復率は 32~36%といずれも近い値であった。主成分であるロサルタンカリウムの配合量を増やした場合、Dilactose R を減らして錠剤の全体質量を調整しており、全ての処方に MCC 302 が 59mg 含まれる。いずれの製剤も TFS は 2~3MPa の範囲であり、Figure 1-4 の様な主成分の含量差による TFS のシフトはなく理想的な圧縮成形性であった。高い TFS 値を示す MCC 302 の量を固定したため、いずれの錠剤も十分な成形性が確保されたと考えられる。また、Table 1-2 の通り、ロサルタンカリウムと Dilactose R が比較的似た打錠特性であったため、ロサルタンカリウムの配合量を変更しても錠剤処方の打錠特性にほとんど影響が無かったと推察される。

Table 1-5 Formulations

Sample	J	K	L	D	E	F	M	N	O
ロサルタンカリウム	25	25	25	50	50	50	75	75	75
Dilactose R	51	50.5	50	26	25.5	25	1	0.5	0
MCC 302	59	59	59	59	59	59	59	59	59
Starch 1500	15	15	15	15	15	15	15	15	15
ステアリン酸マグネシウム	0	0.5	1	0	0.5	1	0	0.5	1
total	150	150	150	150	150	150	150	150	150

(Unit: mg)

Table 1-6 “Tableting Properties” of the formulations designed
 /When changing the amount of LP, the amount of Dilactose R was controlled, but
 the amount of MCC 302 was fixed.

Sample	壓縮成形性 TFS (MPa)	製造性 ES (MPa)	粉体壓縮性 彈性回復率 (%)
J (LP25/MgSt0/MCC59)	2.73	5.09	32
K (LP25/MgSt0.5/MCC59)	2.62	3.29	33
L (LP25/MgSt1/MCC59)	2.86	1.79	34
D (LP50/MgSt0/MCC59)	2.88	8.21	33
E (LP50/MgSt0.5/MCC59)	2.80	4.70	34
F (LP50/MgSt1/MCC59)	2.83	2.28	35
M (LP75/MgSt0/MCC59)	2.62	7.91	34
N (LP75/MgSt0.5/MCC59)	2.61	2.83	35
O (LP75/MgSt1/MCC59)	2.73	2.23	36

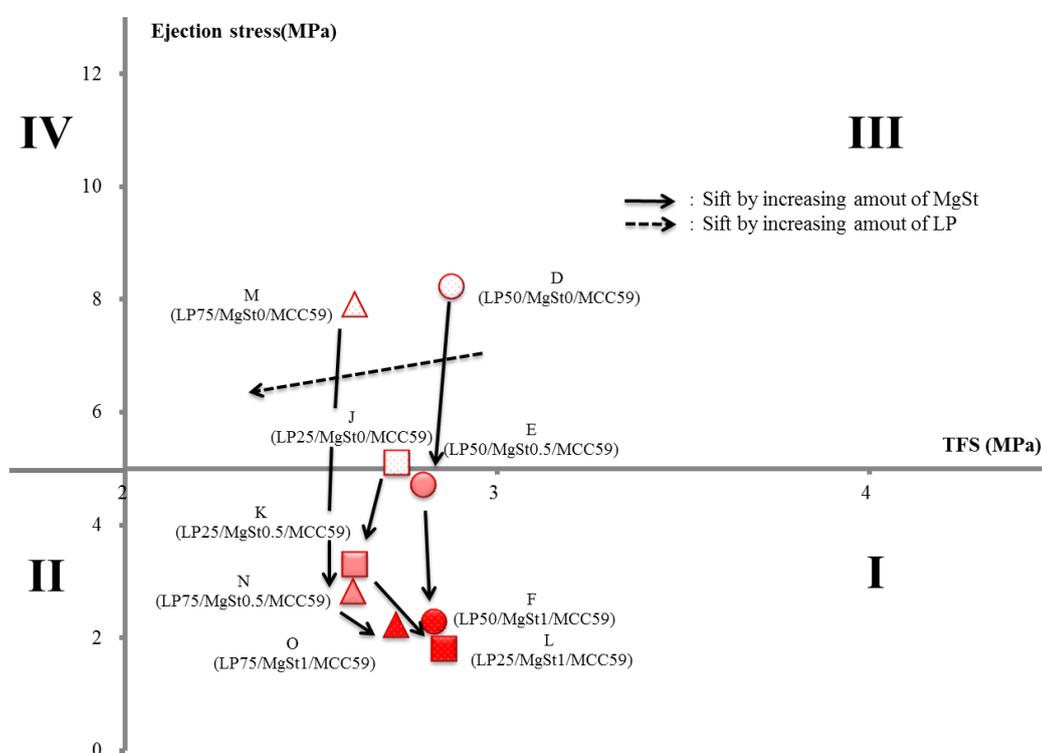


Figure 1-5 “Tableting Properties” of the formulations designed
 /When changing the amount of LP, the amount of Dilactose R is controlled.
 But the amount of MCC 302 is fixed.

第 3 項 処方及び製造条件の変動因子が打錠特性に及ぼす影響の予測

ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤は配合量の増加や混合時間の延長により、錠剤強度の低下を引き起こす事はよく知られている³⁷。Table 1-3 中に示したステアリン酸マグネシウムの配合量が 0.5mg (E)、1mg (F)、3mg (P) の錠剤処方を製造し、ステアリン酸マグネシウムの配合量と混合時間が打錠物性へどのように影響するか確認した。処方毎に滑沢剤の混合時間を 5 分から 15 分、30 分、60 分と延長し、各時点のサンプルについて、GTP-1 を用いた新規評価システムで評価した。測定結果は Table 1-7 と Figure 1-6 に示した。混合時間が 5 分の場合、ステアリン酸マグネシウムの配合量が多いほど ES は低下した (ES の大きさ: Sample E(MgSt0.5) > Sample F(MgSt1) > Sample P(MgSt3))。混合時間を延長した場合、ステアリン酸マグネシウムの配合量が 0.5mg である Sample E(MgSt0.5) の ES は 4.70MPa から 3.25MPa まで経時的に低下したが、TFS はほとんど変化しなかった。また、ステアリン酸マグネシウムの配合量が 1.0mg である Sample F(MgSt1) の ES は 2.28MPa から 1.54MPa まで経時的に低下し、TFS についてもやや低下した。一方、ステアリン酸マグネシウムの配合量が 3mg である Sample P(MgSt3) は、ES は 5 分で 0.97MPa とはじめから低い値であり、60 分まで時間延長しても低下は無かった。しかし、TFS は混合時間の影響を強く受け、TFS は 2.74MPa から 1.83MPa まで経時的に低下し、TFS が 2MPa を下回り弱い強度の錠剤となった。これは座標上のポイントが領域 (I) から (II) へシフトした事を意味する。

Table 1-7 Changes in “Compactability” and “Manufacturability” in terms of the amount and mixing time of MgSt

Sample	混合時間 (min)	圧縮成形性 TFS (MPa)	製造性 ES (MPa)
E (LP50/MgSt0.5/MCC59)	5	2.80	4.70
	15	2.79	3.29
	30	2.68	3.99
	60	2.66	3.25
F (LP50/MgSt1/MCC59)	5	2.83	2.28
	15	2.72	1.66
	30	2.51	1.75
	60	2.27	1.54
P (LP50/MgSt3/MCC59)	5	2.74	0.97
	15	2.44	0.99
	30	2.24	0.96
	60	1.83	1.01

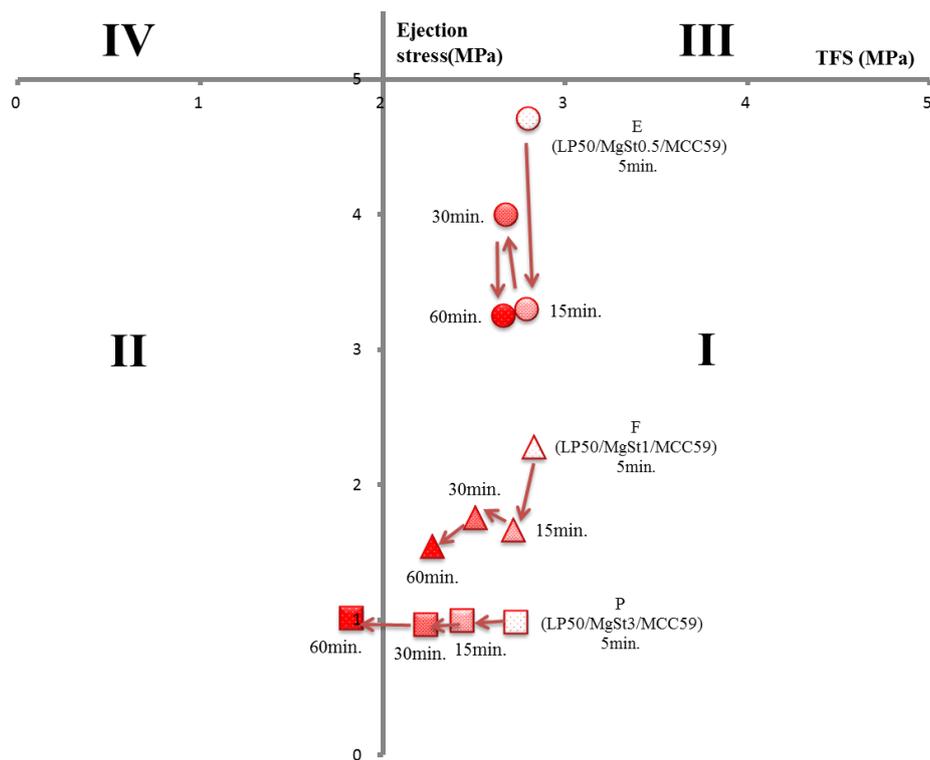


Figure 1-6 Changes in “Compactability” and “Manufacturability” in terms of the amount and mixing time of MgSt

ステアリン酸マグネシウムの添加は臼と粉体との摩擦、つまり ES を下げる事に有効である³⁸。錠剤処方での ES が低ければ、臼と錠剤との摩擦が小さい事を意味し、実際の打錠工程でのバイディング等の打錠障害を防ぐ事ができる。Sample E(MgSt0.5)はステアリン酸マグネシウムの配合量が少ない場合でも混合時間を延長すれば ES を下げる事が可能である。つまり、Sample E において打錠の排出工程で障害が発生した場合は、混合時間を延長すれば、その障害、製造性が改善される可能性があると言える。反対に、Sample P(MgSt3)の様にステアリン酸マグネシウムを多く配合した錠剤処方では ES が低く、製造性に優れるが、時間を延長した場合にステアリン酸マグネシウムの影響により錠剤強度が低下する可能性がある。そのため、ステアリン酸マグネシウムの混合時間を設定する際は注意が必要である。これらの結果から、新規評価システムによりステアリン酸マグネシウムの適切な配合量と混合時間を見出す事ができた。

第 5 節 小括

著者は粉体の打錠特性を視覚的に理解し易くするために、多機能性打錠評価装置である GTP-1 を用いて測定した粉体の圧縮成形性 (TFS) 及び製造性 (ES) を四種類 (I、II、III、IV) に分類した座標上にプロットする新規評価システムを提案した。

領域 (I) :	圧縮成形性が良好 / 製造性が良好
領域 (II) :	圧縮成形性が不良 / 製造性が良好
領域 (III) :	圧縮成形性が良好 / 製造性が不良
領域 (IV) :	圧縮成形性が不良 / 製造性が不良

この評価システムにより評価された医薬品添加剤の打錠特性は実際の添加剤の特性を反映していた。微粉末性の乳糖水和物及びマンニトールは圧縮成形性が悪い領域 (IV) にプロットされた。一方、直打法用の乳糖水和物及びマンニトールは微粉末性よりも圧縮成形性が優れており、領域 (III) にプロットされた。また、直打法用の添加剤として汎用される結晶セルロースは圧縮成形性及び製造性が共に優れた値であり、理想的な領域 (I) にプロットされた。つまり、直打法用の添加剤は打錠特性が優れているという一般的な知見と同じ結果が得られた。

複数種の添加剤を混ぜた場合であっても、それぞれの添加剤の打錠特性を定量的に測定する事ができた。例えば、直打法のモデル処方において、圧縮成形性の高い結晶セルロースの処方における配合量が増加すると、それに伴い TFS も同じ程度増加する事が確認された。また、処方中の滑沢剤の配合量や混合時間が変動する事による打錠特性への影響も確認する事ができた。これらの変動因子により打錠特性がどの様に変化するか評価する事により、製造時のトラブルが少ない最適な処方及び製造条件を見出す事ができるだろう。

第 2 章

実生産用ロータリー打錠機における 直打処方 of 打錠障害の新規評価システムによる予測

第 1 節 緒言

新規評価システムに用いた GTP-1 は卓上型の打錠評価装置であるが、医薬品の商業生産に使用される打錠機は打錠部位が動的に回転するロータリー打錠機が一般的である。つまり、実際の生産における打錠の状況は GTP-1 を使用した打錠よりも遥かに動的な状況である³⁹⁻⁴¹。したがって、両装置から得られた結果とその相関性をよく評価する必要がある。Pitt ら³⁰は GTP-1 を使って臼からの排出圧を測定する事により、結晶セルロースの量を変えた処方について生産スケールでの打錠障害(キャッピング)が予測できると報告している。その結果から GTP-1 と生産用打錠機 (Fette, Fette Compacting, Germany) の打錠結果 (圧縮成形性) が相関していると報告している。

一般的に、打錠障害はステアリン酸マグネシウムの処方配合量や錠剤形状 (すなわち、杵の形状) によって影響を大きく受ける。粉体中における滑沢剤の配合量が適正量よりも少なければ製造性が悪くなり、打錠障害に繋がる^{36, 38}。反対に滑沢剤の配合量が多ければ、圧縮成形性が悪くなり、錠剤の強度不足に繋がる³⁷。また、錠剤の形状には打錠障害を引き起こし易い形状が有る。割線や刻印がある杵や、表面のカーブが大きい杵は打錠障害が発生し易い^{42, 43}。これらの杵を使用する場合、打錠障害を防ぐために、処方の滑沢剤の配合量を多く必要とする。この様に錠剤の形状に応じて必要な滑沢剤の配合量が変わっている事は経験的に良く知られている。

著者は新規評価システムによって生産スケールの打錠特性を予測する際は、打錠障害を最小限にするために粉体の圧縮成形性と製造性の両者を良好にする事に加え、どのような形状の杵で錠剤が打錠されるか考慮されるべきであると考えた。

本章では著者は滑沢剤の配合量を四水準にした錠剤処方を用意した。そして、それら処方の圧縮成形性と製造性を GTP-1 で測定しプロットした新規評価システムの結果と、生産スケールで打錠した結果とを比較した。また、様々な形状の杵を用いて生産用回転打錠機で打錠した結果とも比較した。

第 2 節 打錠処方中の滑沢剤量が打錠特性に及ぼす影響の予測

滑沢剤の配合量が異なる四種類の処方 (Table 2-1, Sample A ~ D) を製造し、GTP-1 を用いた新規評価システムによってそれらの粉体を評価した (Table 2-2、Figure 2-1)。ステアリン酸マグネシウムを含まない処方である Sample A (MgSt0) は、良好な圧縮成形性 (TFS ≥ 2 MPa) であったが、製造性は悪く (ES ≥ 5 MPa)、領域 (III) にプロットされた。Sample A よりもステアリン酸マグネシウムの配合量を増やした Sample B (MgSt0.5) 及び Sample C (MgSt1) はプロットが Y 軸に沿ってマイナス側にシフトし、良好な製造性となった。ステアリン酸マグネシウムの配合量が少ない錠剤処方領域 (III) または (IV) にプロットされ、滑沢剤の配合量が不十分な場合に製造性が低下するという知見と同じ傾向が確認された^{36, 38}。ステアリン酸マグネシウムの配合量が 3.0mg である Sample D (MgSt3) は良好な製造性 (ES = 1.01 MPa) であったが、TFS は 1.83MPa と低く領域 (II) にプロットされた。過剰な量の滑沢剤は圧縮成形性を低下させ、錠剤硬度が低下するとされている³⁷。この状態は領域 (II) 又は (IV) にプロットされる事に相当する。著者の新規評価システムにより、滑沢剤の配合量が打錠特性に影響する事が視覚的に理解し易くなった。Sample B (MgSt0.5) 及び C (MgSt1) は領域 (I) にプロットされ、これらの粉体の圧縮成形性及び製造性には問題が無いと予測された。一方、領域 (III) にプロットされた Sample A (MgSt0) は製造性に問題 (例えば、スティッキングやバインディング) があると予測され、領域 (II) にプロットされた Sample D (MgSt3) は錠剤の強度が弱くなる可能性がある。この新規評価システムにおいて、粉体が領域 (I) の性質であれば、その粉末は錠剤として安定的に製造でき、流通時やユーザーの使用に耐えられる物性を持つ傾向にあるため、領域 (I) に位置付けられる様に、処方を最適化する必要がある^{30, 31}。

Table 2-1 Formulations

Sample	A	B	C	D
ロサルタンカリウム	50	50	50	50
Dilactose R	26	25.5	25	23
MCC 302	59	59	59	59
Starch 1500	15	15	15	15
ステアリン酸マグネシウム	0	0.5	1	3
Total	150	150	150	150

(Units: mg)

Table 2-2 “Tableting Properties” of model formulations with different amounts of lubricant / Evaluation using the benchtop single-punch tablet press

Sample	圧縮成形性 TFS (MPa)	製造性 ES (MPa)	粉体圧縮性 弾性回復率 (%)	プロット 領域
A (MgSt0)	2.88 ± 0.10	8.21 ± 0.78	32.97 ± 0.56	III
B (MgSt0.5)	2.66 ± 0.16	3.25 ± 0.77	35.03 ± 1.03	I
C (MgSt1)	2.27 ± 0.07	1.54 ± 0.00	36.64 ± 0.26	I
D (MgSt3)	1.83 ± 0.04	1.01 ± 0.09	38.78 ± 0.38	II

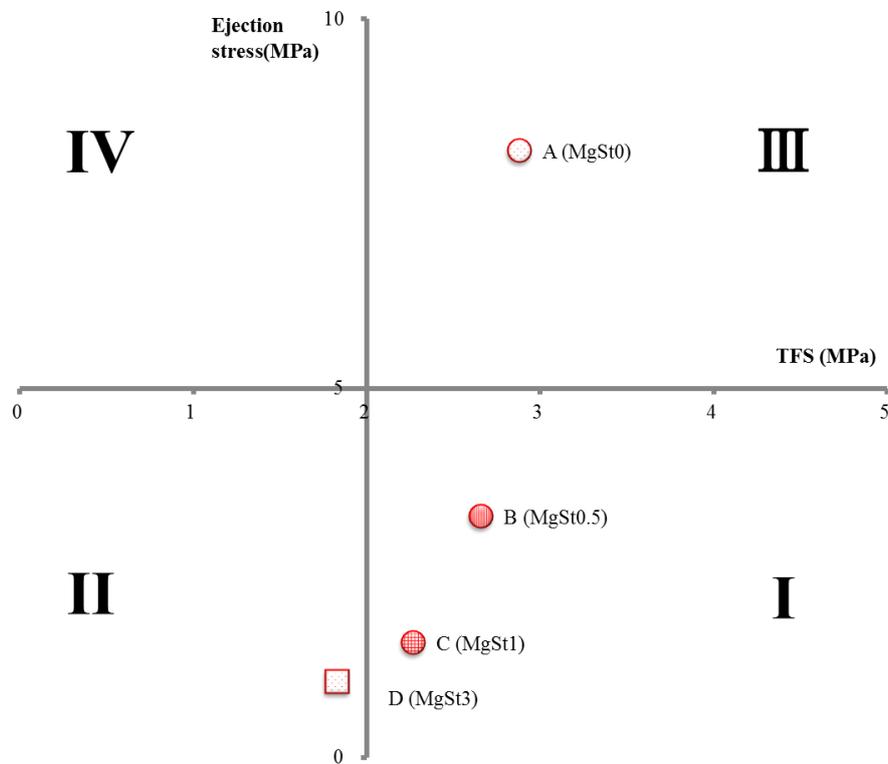


Figure 2-1 “Tableting Properties” of the formulations designed

第3節 ロータリー打錠機による予測結果の検証

著者は前節で新規評価システムにより粉体の打錠特性を評価したが、本節ではこの予測結果が生産用のロータリー打錠機の打錠結果を反映しているか検証した。ロータリー打錠機の杵は Type 1(割線入り平面杵; Figure 2-2 (A))を使用して打錠した。打錠プロセスにおける製造性の結果は Table 2-3 (Type 1)、得られた錠剤の硬度は Table 2-4 (Type 1) に示した。Sample B (MgSt0.5)、C (MgSt1) 及び D (MgSt3) は製造障害無く、約 600 錠 (約 90g) 打錠できた。しかし、ステアリン酸マグネシウムを含まない処方 (Sample A) では 130~140 錠打錠した時点で杵の表面に付着が発生して連続打錠を続ける事ができなかった(Figure 2-2 (B))。前節では Sample A (MgSt0) は領域 (III) にプロットされており、この結果と相関する結果であった。Sample D (MgSt 3) は新規評価システムでは圧縮成形性が悪い領域 (II) にプロットされていたがロータリー打錠機を用いて打錠した錠剤も硬度が低く、両装置間に相関性が確認された (Table 2-4、Type 1)。

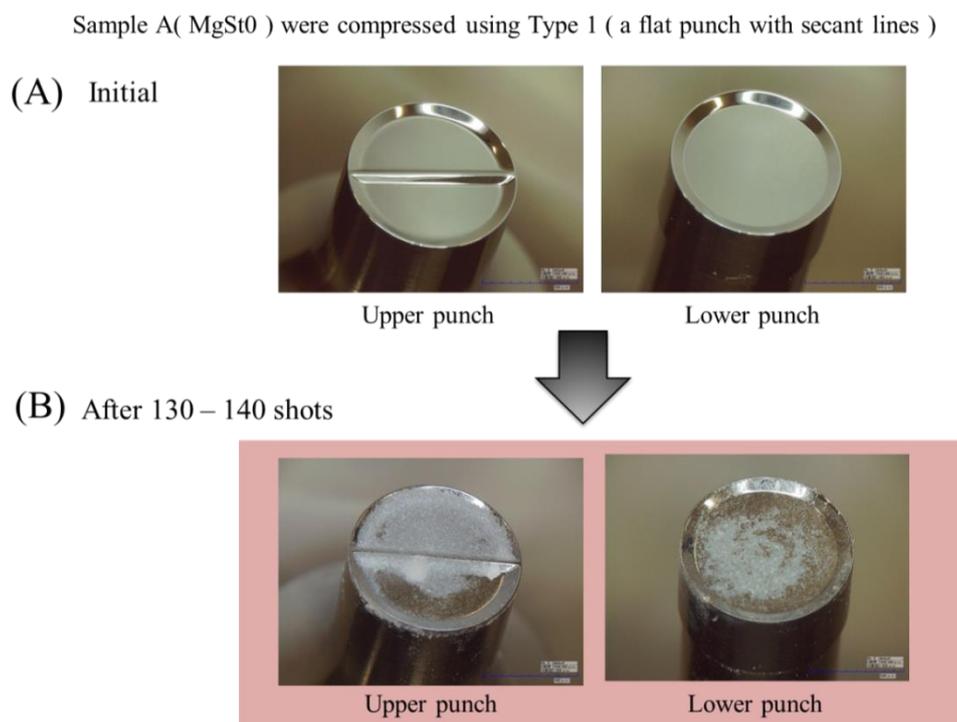


Figure 2-2 Sticking substances on the surface of Type 1 in the sample A (MgSt0) / (A) Initial (B) After 130 - 140 shots

Table 2-3 Numbers of tablets successfully produced with punches of each type

Sample	プロット 領域	製造性	Type 1	Type 2	Type 3	Type 4
A (MgSt0)	III	Bad	130 - 140	165 - 175	5 - 15	20 - 30
B (MgSt0.5)	I	Good	*	*	5 - 15	95 - 105
C (MgSt1)	I	Good	*	*	105 - 115	*
D (MgSt3)	II	Good	*	*	*	*

(Units: tablets)

*: All powders were compressed into tablets without any tableting failures.

Type 1: flat punch with secant lines; Type 2: convex cup punch (R = 11); Type 3: compound cup punch (R = 9, r = 3); Type 4: convex cup punch with secant lines and embossed marks (R = 9)

Table 2-4 Hardness of tablets manufactured by using a rotary tableting machine

Sample	Type 1	Type 2	Type 3	Type 4
A (MgSt0)	61.0 ± 2.3	54.2 ± 5.4	42.0 ± 2.6 *	51.4 ± 4.8 *
B (MgSt0.5)	53.2 ± 3.3	44.4 ± 2.9	35.8 ± 2.0 *	39.0 ± 2.2
C (MgSt1)	49.2 ± 4.7	42.6 ± 4.3	35.6 ± 2.5	35.8 ± 1.9
D (MgSt3)	34.6 ± 1.8	29.8 ± 1.6	28.0 ± 0.7	26.8 ± 1.3

(Units: N)

Type 1: flat punch with secant lines; Type 2: convex cup punch (R = 11); Type 3: compound cup punch (R = 9, r = 3); Type 4: convex cup punch with secant lines and embossed marks (R = 9)

* Tablets were compressed by using an MgSt-coated punch because the original punch was unavailable for use.

第 4 節 様々な形状の杵を用いた打錠時における打錠障害予測とその評価

割線入りの平面杵を使用した場合、第 3 節の打錠結果は、第 2 節の新規評価システムの結果と一致した。しかしながら、実際の生産の打錠では様々な形の杵が使用される。そこで著者はさらに曲面（曲率の異なる）、割線、刻印で異なる杵を用いてテストした（Figure 2-3）。Type 1 は上杵に割線が入った平面杵、Type 2 は R 形状(R=11)の杵、Type 3 は 2 段 R 形状(R = 9, r = 3)の杵、Type 4 は割線及び刻印のある R 形状(R=9)の杵である。

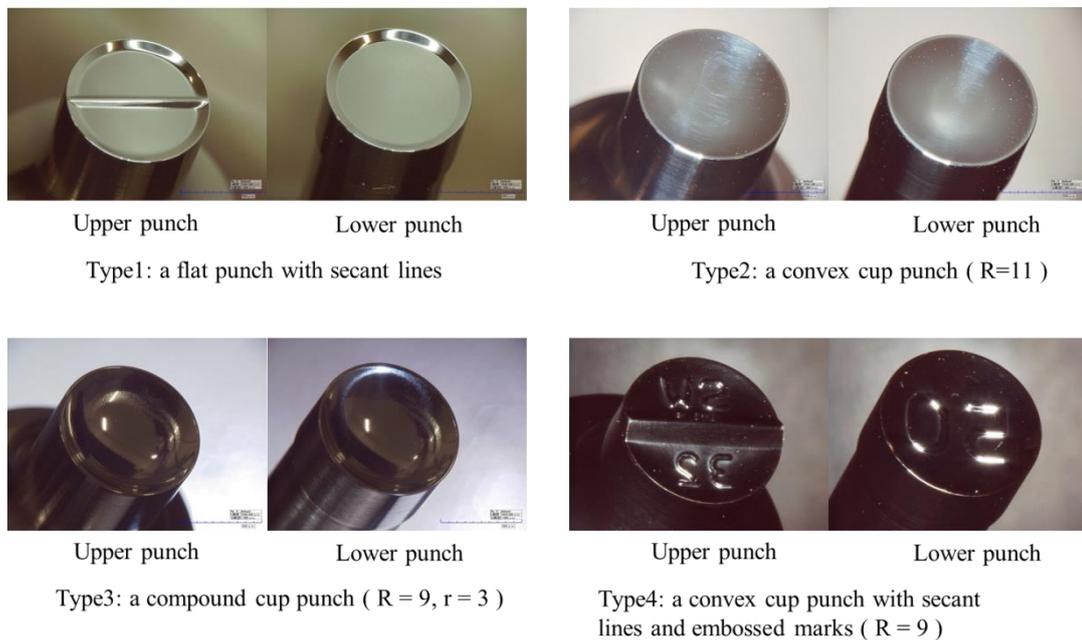


Figure 2-3 Four different types of punches

Type 3 の 2 段 R 形状 ($R = 9, r = 3$) の杵を用いて打錠した錠剤の電子顕微鏡写真を Figure 2-4 に示した。錠剤の周囲部分は緻密に圧縮されていたが、中央部分は緻密ではなかった。この外観の違いは、2 段 R 形状の杵を使用すると、錠剤を表面全体に均等に圧縮する事が困難になる事を示している。一方、平面杵を使用すると錠剤表面が均一に圧縮されるため、杵表面にスティッキングは発生しにくい。したがって、杵の形状は錠剤処方に応じて慎重かつ適切に選択しなければならない。

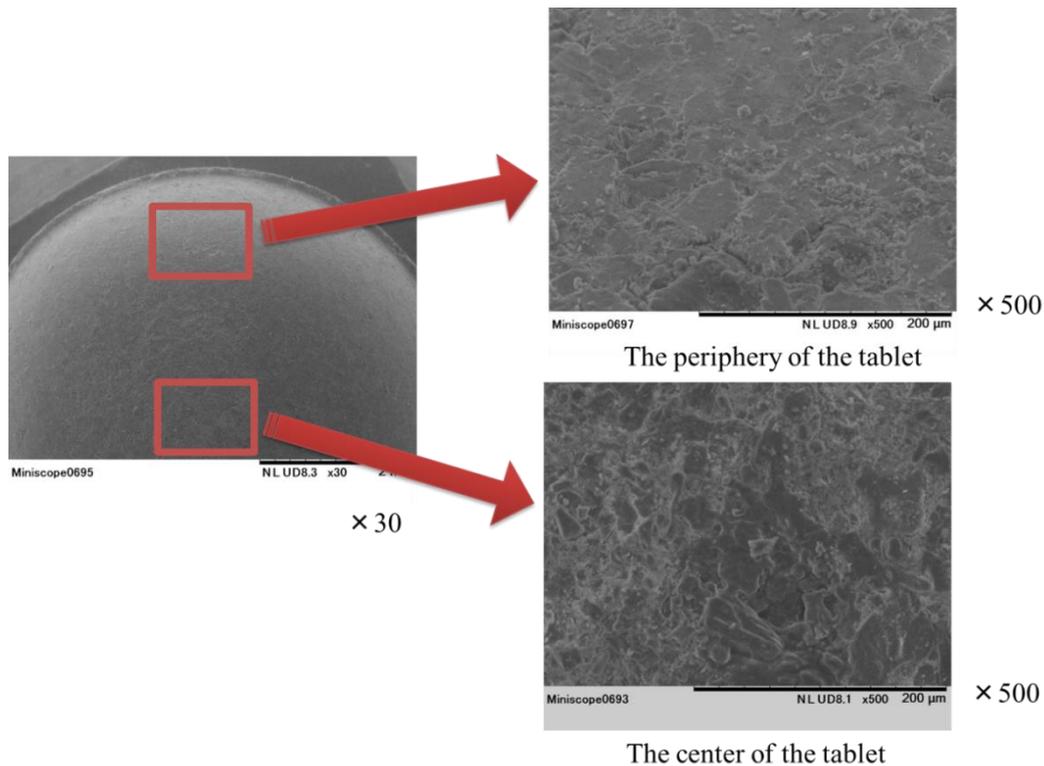


Figure 2-4 Electron micrographs of the tablets compressed using a compound cup punch

Type 2 の R 形状 ($R=11$) の杵を使用した場合、Sample B (MgSt0.5)、C (MgSt1) 及び D (MgSt3) は打錠障害なく打錠できた (Table 2-3、Type 2)。しかし、Sample A (MgSt0) は 165~175 錠、打錠した時点で錠剤が杵の表面から離れず破壊された。打錠を停止した後に杵の状態を確認したところ、杵の表面が粉で覆われていた。この結果は領域(III)に Sample A (MgSt0) がプロットされた新規評価システムの結果と関連した。

Type 3 の 2 段 R 形状の杵を使用した場合、Sample D (MgSt3) は打錠障害なく打錠された (Table 2-3、Type 3)。対照的に、Sample A (MgSt 0) はすぐに杵に付着し、杵のカップが付着した粉で埋まった。Sample B (MgSt 0.5) は圧縮が始まるとすぐに、付着した粉末が杵の表面を覆った。わずか 5~15 錠を打錠した時点で錠剤が杵から離れにくくなり、錠剤と錠剤の掻き取り部分が衝突して錠剤が破壊された。Sample C (MgSt 1) は 105~115 錠相当の粉末を打錠した時点で杵のカップの中心付近に付着

が始まり、錠剤の中央にエクボ状の跡が発生した。Y 軸の ES は A (MgSt0) > B (MgSt0.5) > C (MgSt1) > D (MgSt3) の順で高かったが、打錠障害の発生度合と相関していた。したがって、GTP-1 を用いた新規評価システムの結果はロータリー打錠機で打錠結果を正しく予測していた。

生製品の錠剤の多くに割線や刻印が入っており、Type 4 の様な複雑な形状の杵は商業用の錠剤製品においてしばしば使用される。この様な杵を使用した場合、刻印や割線の周辺に打錠障害が発生する事が多い^{42, 43}。Type 4 を使用した際、Sample C (MgSt 1) 及び Sample D (MgSt3) は問題なく打錠された (Table 2-3、Type 4)。一方、Sample B (MgSt 0.5) は 95～105 錠を打錠した時点で錠剤と杵が離れにくくなり、錠剤が錠剤掻き取り部品 (スクレイパー) にぶつかり破壊された。Sample B 及び Sample C は共に領域 (I) にプロットされていたが、ロータリー打錠機を用いた打錠では Sample B のみ打錠障害が発生した (Table 2-3、Type 4)。両者は処方中のステアリン酸マグネシウムの配合量の差はわずかであるが、GTP-1 を使用した新規評価システムによりこの打錠障害の発生の可能性を検出できたといえる。Sample A (MgSt 0) は Figure 2-5 の様に粉が杵のカップに埋まり、打錠を続ける事ができなかった。Sample A は ES が高く、領域 (III) にプロットされており (Figure 2-1)、スティッキング無く打錠できた錠数 (Table 2-3、Type 4) と関連した結果であった。

Type4: a convex punch with secant lines and embossed marks (R = 9)

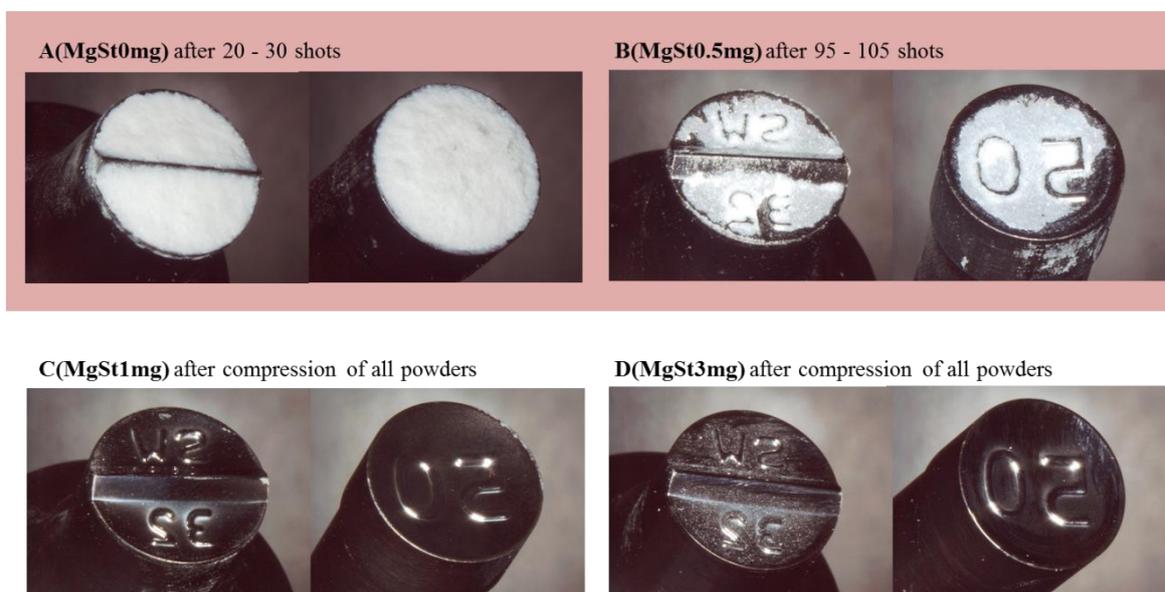


Figure 2-5 Sticking substances on the surface of Type 4

各々の杵を使用して、ロータリー打錠機で打錠した錠剤の硬度を評価した (Table 2-4)。Sample A (MgSt0) は Type3 と Type4 の杵では重度なスティッキングが発生し打錠できなかった。また、Sample B (MgSt0.5) も Type 3 の杵で打錠できなかった。そのため、これらの錠剤処方については杵の表面にステアリン酸マグネシウムを手で塗布してスティッキングを防いだ状態で打錠して錠剤を入手した。GTP-1 における錠剤の圧縮成形性に対する滑沢剤含有量の影響 (Table 2-2) は、ロータリー打錠機における錠剤硬度への影響と同等であった (Table 2-4)。Sample D (MgSt3) は領域 (II) にプロットされた (Figure 2-1)。Sample D はどの杵を使用しても打錠障害は発生しなかったが、錠剤の強度は全ての錠剤処方の中で一番低い結果となった。領域 (III) にプロットされた Sample A (MgSt0) は全ての杵で打錠障害が発生したが、錠剤強度は他の錠剤処方より高かった。

第 5 節 小括

打錠障害は滑沢剤の処方配合量や錠剤形状（すなわち、杵の形状）によって影響を大きく受ける。そのため、滑沢剤の配合量と杵形状を変動させ、GTP-1 を用いた新規評価システムの結果とロータリー打錠機を用いた打錠の結果を比較した。

滑沢剤の影響については、処方中のステアリン酸マグネシウムの配合量を四水準にした錠剤処方を用意し評価した。その結果、新規評価システムの評価結果と、ロータリー打錠機で打錠した結果に相関性が得られた。

次に杵形状の影響を確認するために、ロータリー打錠機打錠時に様々な形状の杵を使用して打錠し、その打錠結果についても新規評価システムの評価結果と比較した。その結果、全ての杵形状において、新規評価システムで評価した打錠特性を反映した打錠結果が得られた。製造性が悪いとされる領域（III）にプロットされた Sample A は生産スケールにおいて打錠障害（スティッキング）が発生した。製造性が良いとされる領域（II）にプロットされた Sample D はロータリー打錠機では打錠障害無く打錠された。領域（II）は圧縮成形性が悪いとも判断されるが、ロータリー打錠機で打錠した Sample D の錠剤強度は最も弱かった。Sample B (MgSt0.5) と Sample C (MgSt1) は共に理想的とされる領域（I）にプロットされたが、Sample C のプロット位置はより良い製造性を示した。複雑な形状（Type 3 及び Type 4）の場合、より良い製造性を示した Sample C は Sample B よりも良好な製造性を示し、ロータリー打錠機での打錠障害は少なかった。

著者の新規評価システムは、ロータリー打錠機で製造される錠剤の製造性及び圧縮成形性の両方を確実に予測できた。また、どの様な杵形状であっても新規評価システムの結果とロータリー打錠機の打錠結果の間に相関性が得られた。そのため直打法を製造方法とする錠剤開発において、本新規評価システムは打錠障害を回避した処方設計に応用できる事が確認された。

第 3 章

打錠障害回避を目的とした処方設計への新規評価システムの適用

第 1 節 緒言

実際の医薬品錠剤の開発において、打錠障害を回避した処方設計に本新規評価システムを適用する事を検討した。第 1 章及び第 2 章では著者が提案する新規評価システムが直打法を製法とする錠剤において打錠障害を避けた処方設計に有用であると報告した。しかしながら圧縮される粉体の打錠特性が不十分な場合、流動層造粒法の様な湿式造粒法により、粉体を顆粒に加工し打錠特性を改善してから打錠する事が多い。

本章では実際の医薬品錠剤開発において、流動層造粒法 - 打錠で製造される錠剤の処方設計に新規評価システムが適用できるか検討した。開発する錠剤の概要は次の通りである。錠剤の主成分は骨粗鬆症の治療薬として使用される医薬品成分 A（以下、API-A）とした。1 錠あたりの質量を 240mg とし、そのうち主成分は 60mg を含む設計とした。錠剤の形状は長径 12mm、短径 6.5mm の楕円形の錠剤とした。目標とする製剤物性は次の通りとした。流通時の錠剤の強度を考慮し、錠剤の硬度の目標値は 60N 以上とした。錠剤の厚さは 4.40mm とし、崩壊時間は水で 7 分以内を目指した。API-A の平均粒子径は約 10 μ m と非常に細かいため、付着性が高く、流動性が悪かった。そのため、これらの性質を改善するために製造方法は流動層造粒法を選択した。

錠剤の処方設計ではラボスケールにて処方の適正な配合量を試作検討し、その中から良好な処方を選択して大きい生産スケールへとスケールアップする。今回はスケールアップ時の打錠特性の変化についても、この新規評価システムが活用できるか検証した。

第 2 節 新規評価システムを活用した錠剤処方最適化

錠剤の処方成分としては、API-A 以外の添加剤は無水乳糖及び乳糖水和物を賦形剤とし、クロスポビドン (CPD) を崩壊剤とした。結合剤はポビドン (PVP) とし、溶解補助剤としてポリソルベート 80 を選択した。滑沢剤はステアリン酸マグネシウムを選択した。Table 3-1 の処方に従い流動層造粒法によって顆粒を製造した。これらのサンプル顆粒の打錠特性を GTP-1 による新規評価システムで評価した。

Table 3-1 Formulations of tablets (mg).

Sample	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
API-A	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
無水乳糖	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120
乳糖水和物	30	15.6	1.2	38	34	24	18	30.6	28.8	26.4
クロスポビドン (1)	9.6	9.6	9.6	9.6	9.6	9.6	9.6	9.6	9.6	9.6
ポビドン	12	12	12	4	8	18	24	12	12	12
ポリソルベート 80	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
精製水	100	100	100	108	104	94	88	100	100	100
クロスポビドン (2)	4.8	19.2	33.6	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
ステアリン酸マグネシウム	1.2	0.6	1.8	1.2	1.2	1.2	1.2	0.6	2.4	3.6
Total	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240

第1項 崩壊剤の量

著者は TFS における崩壊剤の配合量の影響を確認した。1錠あたりのクロスポビドンの配合量は Sample 1 が 14.4mg (6%)、Sample 2 が 28.8mg (12%)、Sample 3 が 43.2mg (32%) とした (Table 3-1)。これらのサンプル顆粒を新規評価システムにより評価したところ、Sample 1 (CPD 14.4mg) は TFS が 2MPa 以上であり、領域 (III) にプロットされた (Table 3-2、Figure 3-1)。一方、Sample 2 (CPD 28.8mg) 及び 3 (CPD 43.2mg) は 2MPa 以下であり、圧縮成形性に乏しく領域 (IV) にプロットされた。特に処方中に崩壊剤が 32% も含む Sample 3 (CPD 43.2mg) の TFS は 1MPa 以下であり、この粉体を圧縮しても十分な強度が得られない事が予想された。

Table 3-2 “Tableting properties” of formulations with different amounts of disintegrant, evaluated using benchtop single-punch tablet press.

	崩壊剤量 /錠	圧縮成形性 TFS (MPa)	製造性 ES (MPa)	粉体圧縮性 弾性回復率 (%)	プロット 領域
Sample 1	14.4 mg	2.27 ± 0.48	14.94 ± 1.71	32.98 ± 1.03	III
Sample 2	28.8 mg	1.24 ± 0.24	12.22 ± 0.48	31.14 ± 0.25	IV
Sample 3	43.2 mg	0.83 ± 0.07	9.15 ± 3.10	30.49 ± 0.64	IV

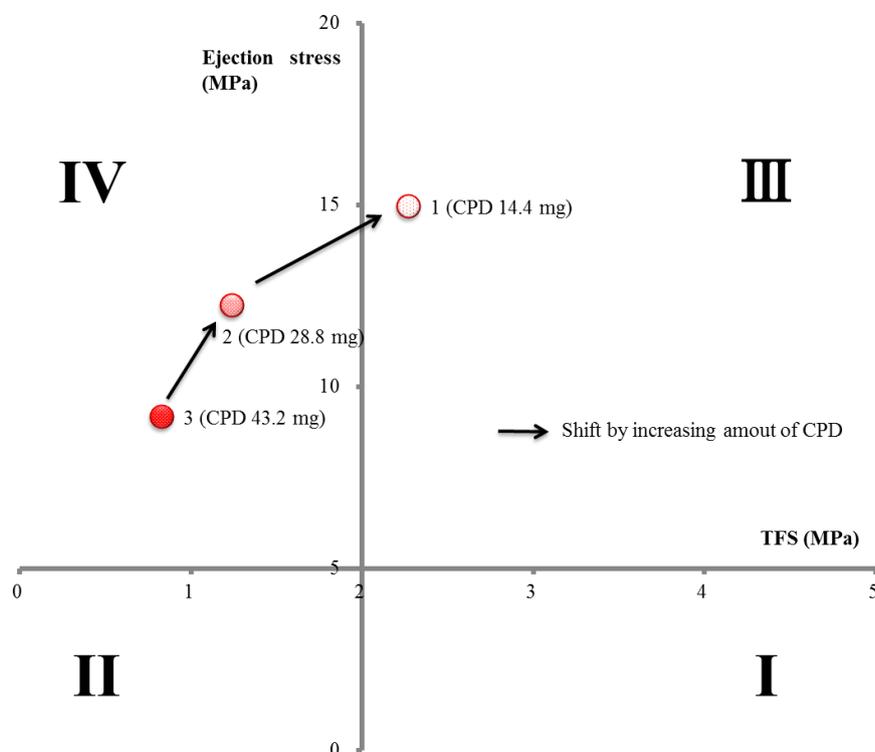


Figure 3-1 “Tableting properties” of formulations with different amounts of disintegrant, evaluated using benchtop single-punch tablet press.

第 2 項 結合剤の量

著者は 1 錠中の崩壊剤の配合量を 14.4mg に固定し、TFS における錠剤処方中の結合剤（ポビドン）の影響を確認した。1 錠あたりのポビドンの配合量は Sample 4 が 4mg、Sample 5 が 8mg、Sample 1 が 12mg、Sample 6 が 18mg、Sample 7 が 24mg とした（Table 3-1）。これらサンプル顆粒を評価したところ、Sample 4（PVP 4mg）及び 5（PVP 8mg）の TFS が 2MPa より低く、圧縮成形性は悪く、領域（IV）にプロットされた。つまり、粉体を圧縮した際に十分な強度が得られるためには、錠剤処方中に結合剤の配合量が 12mg 以上必要であると予想された。（Table 3-3、Figure 3-2）

Table 3-3 “Tableting properties” of formulations with different amounts of binder, evaluated using benchtop single-punch tablet press.

	結合剤量 /錠	圧縮成形性 TFS (MPa)	製造性 ES (MPa)	粉体圧縮性 弾性回復率 (%)	プロット 領域
Sample 4	4 mg	1.41 ± 0.26	13.00 ± 2.93	35.55 ± 1.04	IV
Sample 5	8 mg	1.39 ± 0.09	15.60 ± 1.33	33.17 ± 0.41	IV
Sample 1	12 mg	2.27 ± 0.48	14.94 ± 1.71	32.98 ± 1.03	III
Sample 6	18 mg	2.47 ± 0.52	9.96 ± 0.91	31.56 ± 0.60	III
Sample 7	24 mg	2.70 ± 0.23	11.80 ± 3.80	31.14 ± 0.28	III

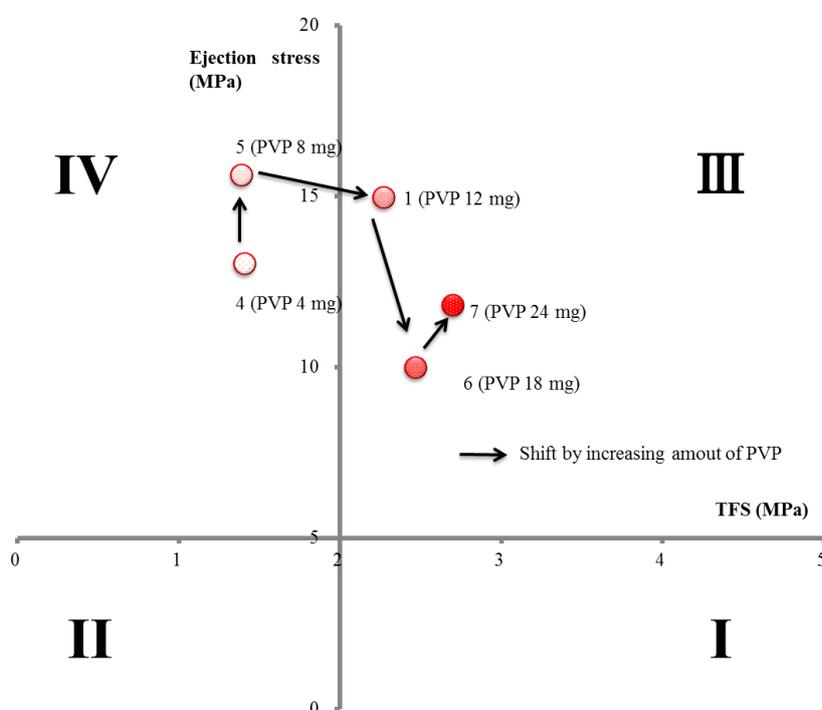


Figure 3-2 “Tableting properties” of formulations with different amounts of binder, evaluated using benchtop single-punch tablet press.

第 3 項 滑沢剤の量

崩壊剤及び結合剤の量を検討した結果、十分な錠剤強度を持つ錠剤処方は、Sample 1 (PVP 12mg、CPD 14.4mg)、Sample 6 (PVP 18mg、CPD 14.4mg)、Sample 7 (PVP 24mg、CPD 14.4mg) であった。しかしながら、Sample 6 及び Sample 7 は結合剤の量が多く、錠剤の崩壊時間が遅くなると予想された。そのため Sample 1 の処方をベースに処方検討を進める事にした。

著者はこれまでの章において、圧縮成形性と製造性の両者を考慮して処方設計する事が望ましいと述べた。しかし、Sample 1、6、7 の評価結果は ES が 5MPa 以上と高く、いずれのサンプル顆粒も製造性が悪いとされる領域 (III) にプロットされた。第 2 章で述べた様に、ステアリン酸マグネシウムの配合量が不足した場合、粉体の製造性が下がりスティッキングやバインディング等の打錠障害が発生する事が良く知られている。粉体の製造性を向上させるため、Sample 1 の処方をベースに 1 錠中の滑沢剤の配合量を変更してサンプル顆粒を製造した (Table 3-1)。1 錠あたりの滑沢剤の配合量は Sample 1 が 1.2mg であるが、Sample 8 が 0.6mg、Sample 9 が 2.4mg、Sample 10 が 3.2mg とした。これら粉体顆粒を評価したところ、滑沢剤の配合量の増加に伴い、ES が低下した (Table 3-4、Figure 3-3)。Sample 8 (MgSt 0.6mg) の ES は非常に高く、錠剤排出時に錠剤側面に激しいダメージを受けた。そのため、その後測定した錠剤の TFS は低い結果となった。滑沢剤の配合量が 2.4mg 以上である Sample 9 (MgSt 2.4mg) 及び Sample 10 (MgSt 3.6mg) は ES が低く、領域 (I) にプロットされ、圧縮成形性及び製造性が良いと予測された (Table 3-4、Figure 3-3)。

Table 3-4 “Tableting properties” of formulations with different amounts of lubricant, evaluated using benchtop single-punch tablet press.

	滑沢劑量 /錠	壓縮成形性 TFS (MPa)	製造性 ES (MPa)	粉体壓縮性 彈性回復率 (%)	プロット 領域
Sample 8	0.6 mg	1.72 ± 0.23	21.38 ± 1.28	31.03 ± 0.46	IV
Sample 1	1.2 mg	2.27 ± 0.48	14.94 ± 1.71	32.98 ± 1.03	III
Sample 9	2.4 mg	2.53 ± 0.08	2.83 ± 0.40	36.55 ± 0.92	I
Sample 10	3.6 mg	2.27 ± 0.15	1.79 ± 0.97	36.47 ± 0.97	I

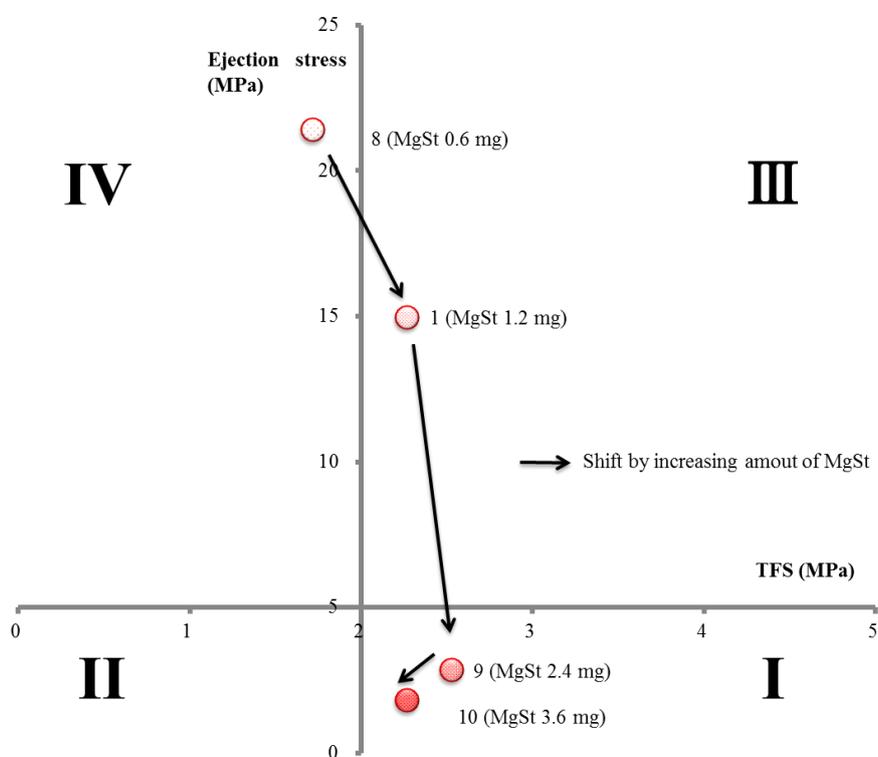


Figure 3-3 “Tableting properties” of formulations with different amounts of lubricant, evaluated using benchtop single-punch tablet press.

第3節 ロータリー打錠機による予測結果の検証

第2節で評価したサンプル顆粒の評価結果の妥当性を検証するために、全てのサンプル顆粒をロータリー打錠機で打錠し、その製造性と錠剤の物性を確認した (Table 3-5)。

Table 3-5 Physical properties of tablets compressed by rotary tableting machine.

	1錠中 配合量 (mg)			打錠圧力 (kN)	錠剤 厚さ (mm)	錠剤 硬度 (N)	崩壊時間 (min)
	CPD	PVP	MgSt				
Sample 1 ^a	14.4	12	1.2	11	4.41 ± 0.01	76 ± 6	5.6 ± 0.0
Sample 2	28.8	12	1.2	11	4.47 ± 0.01	74 ± 7	5.2 ± 0.0
				16	4.40 ± 0.01	75 ± 5	–
Sample 3	43.2	12	1.2	11	4.54 ± 0.01	66 ± 4	5.2 ± 0.0
				20	4.50 ± 0.00	66 ± 15	–
Sample 4	14.4	4	1.2	11	4.40 ± 0.00	58 ± 8	3.2 ± 0.1
Sample 5	14.4	8	1.2	11	4.41 ± 0.00	70 ± 6	4.5 ± 0.1
Sample 6	14.4	18	1.2	11	4.40 ± 0.01	96 ± 4	6.9 ± 0.1
Sample 7	14.4	24	1.2	11	4.40 ± 0.00	104 ± 13	7.9 ± 0.2
Sample 8	14.4	12	0.6	11	4.38 ± 0.01	87 ± 3	6.4 ± 0.0
Sample 9	14.4	12	2.4	11	4.40 ± 0.00	77 ± 3	6.5 ± 0.0
Sample 10	14.4	12	3.6	11	4.39 ± 0.00	77 ± 2	5.8 ± 0.0
Sample 1-L ^b	14.4	12	1.2	11	4.40 ± 0.01	82 ± 2	6.1 ± 0.1
Sample 9-L	14.4	12	2.4	11	4.39 ± 0.01	76 ± 3	6.3 ± 0.1
Sample 10-L	14.4	12	3.6	11	4.38 ± 0.01	76 ± 3	6.3 ± 0.1

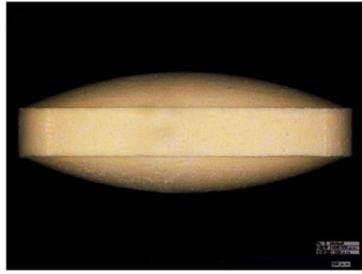
a. Samples 1–10 were prepared at the small scale.

b. Samples 1-L, 9-L, and 10-L were prepared at the large scale.

第 1 項 崩壊剤の量

第 2 節第 1 項における新規評価システムでは、Sample 2 (CPD 28.8mg) 及び 3 (CPD 43.2mg) の圧縮成形性が悪く、錠剤の強度に問題が起きると予想された (Table 3-2、Figure 3-1)。ロータリー打錠機を使用した打錠結果を Table 3-5 に示した。荷重 11kN、30rpm で打錠したところ Sample 1 (CPD 14.4mg) は錠剤の厚さが目標とした厚さ 4.40mm となった。しかし Sample 2 (CPD 28.8mg) は目標の 4.40mm にならず、厚さ 4.47mm と目標よりも厚くなった。錠剤の厚さを 4.40mm に到達させるためには打錠の荷重が 16kN 必要であった。Sample 3 (CPD 43.2mg) も 11kN では厚さが 4.54mm と目標より厚い状態であり、非常に高い圧力 (20kN) をかけても 4.50mm であった。それぞれの錠剤サンプルの硬度及び崩壊時間を測定したところ、いずれも崩壊時間が 7 分以内であり、目標とする崩壊時間を十分に満たしていた。硬度についても全てのサンプルが目標に到達していたが、Sample 2 (CPD 28.8mg) 及び 3 (CPD 43.2mg) において、硬度試験で錠剤を破壊する際に錠剤がキャップ状 (層状) に割れる傾向があった (Figure 3-4 (A))。この様な割れ方をする錠剤は、輸送時等の衝撃を加えられた場合に錠剤が 2 つの層に剥離する、すなわちキャッピングする可能性がある。そのため著者はこれらサンプルについて摩損度試験を実施した (Table 3-6)。Sample 1 (CPD 14.4mg) は摩損度試験機が 3000 回転した後も錠剤はキャッピング状に割れなかった。Sample 2 (CPD 28.8mg) は厚さ 4.47mm に打錠した錠剤は 3000 回転後も割れなかったが、厚さを目標の 4.40mm まで薄くした錠剤は 2000 回転で 2 錠、3000 回転では 4 錠もキャッピング状に割れた。さらに崩壊剤の多い Sample 3 (CPD 43.2mg) では 3000 回転で、錠剤の厚さが 4.55mm の場合は 10 錠割れ、4.50mm の場合は全ての錠剤でキャッピング状の割れが発生した。GTP-1 の測定で TFS が 2MPa より低かった Sample 2 及び 3 は、実際のロータリー打錠機を用いて打錠した錠剤にキャッピング性の割れが発生しやすかった。錠剤処方中に崩壊剤を 14.4mg より多く配合した場合、錠剤がキャッピング障害を引き起こす危険性がある。これらの結果により、崩壊剤の適正な配合量は 1 錠中 14.4mg であった。GTP-1 を用いた新規評価システムでも Sample 2 及び 3 は圧縮成形性が悪いと評価されており、実際の打錠と相関のある結果であった。

No tableting failures



(A) Capping



(B) Binding

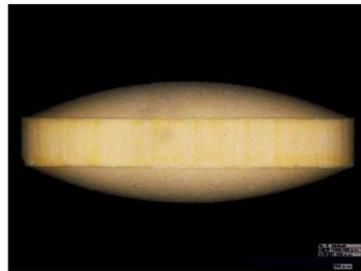


Figure 3-4 Tableting failures: (A) Capping and (B) Binding

Table 3-6 Friability test of formulations with different amounts of disintegrant (to confirm capping-like breakage): data show number of breakages among 20 tablets.

	崩壊剤量 /錠	錠剤厚さ 平均 (mm)	1000 回転	2000 回転	2500 回転	3000 回転
Sample 1	14.4 mg	4.41 ± 0.01	0	0	0	0
Sample 2	28.8 mg	4.47 ± 0.01	0	0	0	0
		4.40 ± 0.01	0	2	4	4
Sample 3	43.2 mg	4.54 ± 0.01	0	0	4	10
		4.50 ± 0.00	7	14	20	20

第 2 項 結合剤の量

GTP-1 で評価した結果では、錠剤に十分な強度を付与するためには、処方中に結合剤が 12mg 以上必要であると示された (Table 3-3、Figure 3-2)。著者は Sample 4 (PVP 4mg)、5 (PVP 8mg)、Sample 1 (PVP 12mg)、6 (PVP 18mg) 及び 7 (PVP 24mg) をロータリー打錠機で打錠し (荷重 11kN、30rpm)、その製造性と錠剤の物性を確認した (Table 3-5)。いずれの錠剤処方も目標とする厚さ (4.40mm) 及び硬度 (60N 以上) が得られた。特に GTP-1 で高い圧縮成形性を示した錠剤処方の錠剤強度は高かった (Sample 7 > 6 > 1)。崩壊時間は 7 分以内を目標としていたが、第 3 章第 2 節第 3 項で予測した通り、結合剤の量が多い Sample 6 (PVP 18mg) 及び Sample 7 (PVP 24mg) は崩壊時間が遅くなった。Sample 6 (PVP 18mg) の崩壊時間は目標の規格上限に近い値であり、Sample 7 (PVP 24mg) は規格を外れてしまった。ロータリー打錠機で打錠した際、打錠障害は特に発生しなかった。しかし、GTP-1 の測定で TFS が比較的低かった Sample 4 及び 5 は、実際のロータリー打錠機によって打錠した錠剤にキャッピング性の割れが発生しやすかった。摩損度試験を実施したところ、Sample 4 は 2500 回、Sample 5 は 3000 回、回転したところで錠剤にキャッピング性の割れが発生した (Table 3-7)。崩壊剤の検討の際と同様に、GTP-1 で悪い粉体圧縮特性と評価された Sample 4 及び 5 は実際の打錠においても錠剤に問題が発生するという相関性が得られた。

Table 3-7 Friability test of formulations with different amounts of binder (to confirm capping-like breakage): data show number of breakages among 20 tablets.

	結合剤量 /錠	錠剤厚さ 平均 (mm)	1000 回転	2000 回転	2500 回転	3000 回転
Sample 4	4 mg	4.40 ± 0.00	0	0	1	1
Sample 5	8 mg	4.41 ± 0.00	0	0	0	1
Sample 1	12 mg	4.41 ± 0.01	0	0	0	0
Sample 6	18 mg	4.40 ± 0.01	0	0	0	0
Sample 7	24 mg	4.40 ± 0.00	0	0	0	0

第3項 滑沢剤の量

GTP-1 を用いた新規評価システムの結果では、滑沢剤の配合量の増加とともに、粉体の ES は減少した (Table 3-4、Figure 3-3)。Sample 9 (MgSt 2.4mg) 及び 10 (MgSt 3.6mg) は領域 (I) にプロットされ、圧縮成形性と製造性の両者が良好であると評価された。著者は Sample 8 (MgSt 0.6mg)、Sample 1 (MgSt 1.2mg)、Sample 9 (MgSt 2.4mg) 及び Sample 10 (MgSt 3.2mg) をロータリー打錠機で打錠し (荷重 11kN、30rpm)、その製造性と錠剤の物性を確認した (Table 3-5)。いずれの錠剤処方も目標とした厚さ 4.40mm となった。Sample 8 (MgSt 0.6mg) は打錠開始直後に Figure 3-4(B) の様なバインディングが発生した。臼内壁への顆粒の付着が激しく、錠剤の側面に傷が発生した。それ以外の錠剤処方は製造障害無く打錠できた。Sample 8 (MgSt 0.6mg) は GTP-1 を用いた新規評価システムでは最も製造方法が悪い結果であり、実際のロータリー打錠の打錠結果と相関する結果であった。Sample 1 (MgSt 1.2mg)、Sample 9 (MgSt 2.4mg) 及び Sample 10 (MgSt 3.2mg) は滑沢剤の配合量が異なるが、いずれの錠剤処方も硬度が 60N 以上得られた。錠剤処方内の添加剤の配合量が過剰になった場合、疎水性である滑沢剤が顆粒の表面に過剰に覆われ、錠剤強度の低下や崩壊時間の遅延を引き起こす。しかしながら、GTP-1 を用いた評価結果と同様に、ロータリー打錠機の打錠結果においても、滑沢剤の増加による錠剤強度の低下は確認されなかった。本研究で用いた滑沢剤の配合量の範囲は、通常の錠剤と比較して然程多かった訳ではなく、滑沢剤は臼の内壁表面を覆ったとしても、滑沢剤は顆粒の表面を完全に覆わずに顆粒同士の結合は弱められなかったと考えられる。このため、いずれの錠剤処方も目標とする崩壊時間 (7 分以内) が得られた。したがって、適切な製造性にするためには滑沢剤の配合量は 1 錠あたり 1.2mg とする必要がある。

第 4 節 スケールアップ

錠剤をラボスケールから生産スケールにスケールアップする際、造粒工程（流動層造粒）のスケール変動により造粒物（顆粒）の打錠特性が変化し、打錠工程において打錠障害が発生する事がある。そのため、顆粒の打錠特性がスケールアップ前後で変動しない様に製造する事が重要である。

ラボスケール（scale S (720g)）で製造性及び錠剤の品質に問題が無かった Sample 1 (MgSt 1.2mg)、Sample 9 (MgSt 2.4mg) 及び Sample 10 (MgSt 3.2mg) について、生産スケール（scale L (4800g)）にスケールアップした。GTP-1 を用いた新規評価システムによりサンプル顆粒を評価したところ、スケールアップによる打錠特性の変化は無かった (Table 3-4、3-8)。Scale L (4800g) で製造したサンプル顆粒をロータリー打錠機で打錠し（11 kN、30 rpm）、その製造性と錠剤の物性を確認した (Table 3-5)。いずれの錠剤処方も打錠障害無く、20000 錠を打錠できた。つまり製造スケールが異なった場合でも、GTP-1 を用いた新規評価システムによって実際の打錠の結果を確実に予測できる。したがって、著者の新規評価システムを用いて実験的に決定された打錠特性の目標を目指してスケールアップすれば、スケールアップがより容易になるであろう。

Table 3-8 “Tableting properties” of formulations prepared at 20000-tablet scale, evaluated using benchtop single-punch tablet press.

	滑沢剤量 /錠	圧縮成形性 TFS (MPa)	製造性 ES (MPa)	粉体圧縮性 弾性回復率 (%)	プロット 領域
Sample 1-L a	1.2 mg	2.14 ± 0.07	11.85 ± 1.01	34.52 ± 1.58	III
Sample 9-L a	2.4 mg	2.03 ± 0.06	2.79 ± 0.30	33.02 ± 0.17	I
Sample 10-L a	3.6 mg	2.07 ± 0.06	1.58 ± 0.63	34.66 ± 0.33	I

a. Samples were prepared at the large scale.

第 5 節 小括

本章では、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いてその有用性を検証した。結合剤、崩壊剤、滑沢剤の配合量を変えた種々の処方候補のサンプル顆粒を流動層造粒法で製造し、GTP-1 を用いた新規評価システムでそれら打錠特性を評価し、添加剤の配合量を最適化した。GTP-1 で圧縮成形性または製造性が悪いと評価されたサンプル顆粒を、実際のロータリー打錠機で打錠したところ打錠障害（キャッピング、バインディング）が発生した。特に TFS が約 1.5MPa より低い場合はキャッピングの危険性があり、ES が約 20MPa より高い場合はバインディングの危険性がある事が分かった。GTP-1 で予測されたトラブルが実際の打錠において確認された。したがって、著者が提案した新規評価システムを利用して錠剤の処方を最適化すれば、実生産における製造障害を回避した錠剤を設計する事ができるであろう。

また同じ理論を適応して、流動層造粒法における顆粒のスケールアップに本評価方法は応用できた。

第4章 総括及び考察

錠剤は携帯性、服用性に優れ、また服用量が適正化、規格化されるため安全性の点においても利点があり、医薬品の剤形として広く選択されている。錠剤は直打法と顆粒圧縮法によって製造された粉末または顆粒を充填、圧縮、抜圧、排出の四工程からなる圧縮成形工程すなわち打錠によって製造される。特に実生産における打錠ではロータリー打錠機を用いて錠剤を大量生産するが、打錠中に打錠障害が発生すると安定的に製品を生産する事ができなくなる。打錠障害が発生する原因としては、粉体圧縮性、圧縮成形性、製造性といった粉体の打錠特性が錠剤処方設計時に十分に考慮されていない事が考えられる。しかしながら、打錠特性を定量的に理解することは難しく、錠剤の処方を設計する場合、錠剤に添加する添加剤の種類、グレード及び配合量を決定する必要があるが、一般的に、これらの選択、決定は設計者の経験則によるところが多い。

近年開発された多機能性打錠評価装置（GTP-1）は圧縮過程の圧力、変位の測定、排出時の摩擦、そして得られた錠剤の硬度の測定が可能であり、粉体圧縮性、圧縮成形性、製造性を一台の装置で測定する事ができる。著者はGTP-1を用いて打錠特性の新規評価システムを構築し、打錠障害を回避した錠剤の処方設計への活用を試みた。

以下に本研究結果を総括する。

1) 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

著者は粉体の打錠特性を評価するため、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）を用いた。また、著者は打錠特性のキャラクター化のための新規評価システムを提案した。TFS（すなわち圧縮成形性）をX軸に、ES（すなわち製造性）をY軸とした座標を設定し、圧縮成形性（TFS）及び製造性（ES）の特徴を四種類の領域に分類した。これにより粉体の打錠特性を視覚的に理解し易くなった。

本評価システムによって評価された医薬品添加剤の打錠特性は実際の添加剤の特性を反映していた。直打法用に加工された添加剤は打錠特性が優れているという一般的な知見と同じ結果が得られた。また複数種の添加剤を混ぜた場合であっても、それぞれの添加剤の打錠特性を定量的に測定する事ができるため、直打法の様な錠剤処方における添加剤の種類や配合量を決定する際に活用できた。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も定量的に測定する事ができた。つまり、処方成分の種類、配合量、製造条件といった変動因子により打錠特性がどの様に変化するか評価する事によって、製造時のトラブルが少ない処方及び製造条件へ最適化されるであろう。

2) 実生産用ロータリー打錠機における直打処方打錠障害の新規評価システムによる予測

一般的に、打錠障害はステアリン酸マグネシウムの処方配合量や錠剤形状（すなわち、杵の形状）によって影響を大きく受ける。医薬品の商業生産に使用される打錠機は打錠部位が動的に回転するロータリー打錠機が一般的であるが、新規評価システムに用いた GTP-1 は卓上型の打錠評価装置であり静的な打錠である。そのため、新規評価システムが実際の生産用ロータリー打錠機の打錠状態を予測する基盤として構築する事を試みた。

著者は滑沢剤の配合量を四水準にした錠剤処方を用意した。そして、それら処方の新規評価システムの評価結果と、ロータリー打錠機で打錠した結果とを比較した。また、ロータリー打錠機を用いて打錠する際は様々な形状の杵を使用して打錠し、その打錠結果とも比較した。その結果、どの様な杵形状であっても新規評価システムの結果とロータリー打錠機の打錠結果の間に相関性が得られた。製造性が悪いとされる領域にプロットされたサンプルは生産スケールにおいても打錠障害（スティッキング）が発生した。製造性が良いとされる領域にプロットされたサンプルはロータリー打錠機では打錠障害無く打錠された。複雑な形状の杵を使用する場合は、同一領域内でもより良い製造性を示す粉体に設計した方が、ロータリー打錠機での打錠障害のリスクは抑えられる。以上より、直打法を製造方法とする錠剤開発において、本評価システムは打錠障害を回避した処方設計に応用できる事が確認された。

3) 打錠障害回避を目的とした処方設計への新規評価システムの適用

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いて、新規評価システムの有用性を検証した。結合剤、崩壊剤、滑沢剤の配合量を変えた種々の処方候補のサンプル顆粒を流動層造粒法で製造し、GTP-1 を用いた新規評価システムでそれら打錠特性を評価し、添加剤の配合量を最適化した。GTP-1 で圧縮成形性または製造性が悪いと評価されたサンプル顆粒を、実際のロータリー打錠機で打錠したところ打錠障害（キャッピング、バインディング）が発生した。著者が提案した新規評価システムを利用して錠剤の処方を最適化すれば、実生産における製造障害を回避した錠剤を設計する事ができる。

また、錠剤を生産スケールへスケールアップする際、造粒工程（流動層造粒）のスケール変動により造粒物（顆粒）の打錠特性が変化して打錠障害が発生する事がある。同じ理論に基づいて、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が確認された。

以上の研究により、粉体の打錠特性を視覚的に分かり易くキャラクターゼーションする新規評価システムが構築された。この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。

実験の部

第 1 章の実験

1-1 試料

微粉末性の乳糖水和物は Pharmatose 200 M (DMV)、造粒乳糖は Dilactose R (フロイント産業)、スプレードライ乳糖は FlowLac 90 (Meggle) を使用した。微粉末性のマンニトールは Mannitol P (Sigma-Aldrich)、造粒マンニトールは Granutol R (フロイント産業)、スプレードライマンニトールは Parteck M200 (Merck) を使用した。結晶セルロースは MCC 102 及び MCC 302 (旭化成ケミカルズ) を使用した。崩壊剤である部分アルファ化デンプンは Starch 1500 (Nippon Calorcon) を使用した。滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムは太平化学産業から購入したものを使用した。モデル薬物はロサルタンカリウム (Kolon) を使用した。

1-2 サンプルの調製方法

Table 1-3 及び Table 1-5 の処方の通り、直打法で製剤サンプルを調製した。製造スケールはいずれも 3000 錠 (450g) とした。ロサルタンカリウム、Dilactose R、MCC 302 及び Starch 1500 をポリ袋中で手にて 3 分間混合し、篩 12 号で篩過した。得られた混合篩過品を回転式混合機 (CB1-5/10, 容器容積: 10L, PICKS TECHNICA 製) を用い、回転数: 10rpm で 10 分間混合した。その後、ステアリン酸マグネシウムを添加し、さらに 5 分混合してサンプルとした。

SampleE (MgSt0.5)、SampleF (MgSt1) 及び SampleP (MgSt3) については、滑沢剤の混合時間を累計で 15 分、30 分、60 分と延長し、サンプルとした。

1-3 多機能性打錠評価装置を用いた打錠特性の評価方法

多機能性打錠評価装置である GTP-1 (the Gamlen Tablet Press, Gamlen Tableting Ltd. 製) を用いて弾性回復率、錠剤の排出圧 (ES)、錠剤強度 (TFS) を測定した。全てのデータは繰り返し 3 回実施した。

1-3-1 弾性回復率

臼 (直径 6mm) にサンプル 100mg を手充填し、GTP-1 を用いて、圧縮圧 500kg (173.5 MPa)、圧縮速度 30mm/min の条件で圧縮し、圧縮圧が 500kg に到達した後に抜圧した。得られた変位 - 荷重プロファイルより、荷重下の圧縮エネルギー及び弾性エネルギーを算出し、以下に示す式を用いて弾性回復率を算出した。

$$\text{弾性回復率 (\%)} = \frac{\text{弾性エネルギー (N}\cdot\text{m)}}{\text{圧縮エネルギー (N}\cdot\text{m)}} \times 100$$

1-3-2 錠剤 - 臼間の摩擦によって生じる排出圧 (ES)

錠剤が臼から排出される際に発生する臼と錠剤の間の摩擦力を測定し、以下に示す式を用いて ES を算出した。

$$ES \text{ (MPa)} = \frac{P}{\pi \times D \times t}$$

P ; 摩擦力の最大値 (N)、D ; 錠剤の直径 (mm)、t ; 錠剤の厚さ (mm)

1-3-3 錠剤強度 (TFS)

破断速度 1mm/min の条件で錠剤を直径方向に圧裂破断し、その破壊に要した荷重から以下に示す式を用いて錠剤の強度を算出した。

$$TFS \text{ (MPa)} = \frac{2P}{\pi \times D \times t}$$

P ; 破断荷重 (N)、D ; 錠剤の直径 (mm)、t ; 錠剤の厚さ (mm)

第 2 章の実験

2-1 試料

造粒乳糖は Dilactose R (フロイント産業)、結晶セルロースは MCC 302 (旭化成ケミカルズ) を使用した。崩壊剤である部分アルファー化デンプンは Starch 1500 (Nippon Calorcon) を使用した。滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムは太平化学産業から購入したものを使用した。モデル薬物はロサルタンカリウム (Kolon) を使用した。

2-2 サンプルの調製方法

Table 2-1 の処方通りの通り、直打法で製剤サンプルを調製した。製造スケールはいずれも 3000 錠 (450g) とした。ロサルタンカリウム、Dilactose R、MCC 302 及び Starch 1500 をポリ袋中で手にて 3 分間混合し、篩 12 号で篩過した。得られた混合篩過品を回転式混合機 (CB1-5/10、容器容積: 10L, PICKS TECHNICA 製) を用い、回転数: 10rpm で 10 分間混合した。その後、Sample B (MgSt 0.5)、C (MgSt 1) 及び D (MgSt 3) にステアリン酸マグネシウムを添加し、さらに 60 分混合してサンプルとした。

2-3 多機能性打錠評価装置を用いた打錠特性の評価方法

第 1 章「1-3 多機能性打錠評価装置を用いた打錠特性の評価方法」と同様の方法で「2-2 サンプルの調製方法」で得られたサンプルを評価した。

2-4 ロータリー打錠機を用いた打錠方法

「2-2 サンプルの調製方法」で得られたサンプルをロータリー打錠機 (Virgo-512、菊水製作所) で打錠した。約 600 錠相当の粉体 (1 錠あたり 150mg、合計質量 90g) を 30rpm の打錠速度で約 6.0kN の圧力を掛けて打錠した。打錠には Figure 2-3 に示す四種類の杵を使用した。いずれの杵も直径は 7.5mm であった。

打錠時にすべての錠剤の表面を常に視覚的に検査し、打錠障害が発生した時点で打錠を終了した。錠剤の硬度は硬度計 (Portable Checker PC-30、岡田精工) を用いて測定した。錠剤の厚さはデジタル厚さ計 (MFG、尾崎製作所) を用いて測定した。硬度及び厚さはそれぞれ繰り返し 5 回測定した。

第 3 章の実験

3-1 試料

処方の主成分である API-A は融点が約 259℃、分子量が 510.04、平均粒子径が約 10 μm である。

処方の添加剤は次の通りである。賦形剤として無水乳糖 (DCL21、DMV)、造粒乳糖 (Dilactose S、フロイント産業) を使用した。崩壊剤としてクロスポビドン (Polyplasdone XL-10、ISP Technologies)、結合剤としてポビドン (K-30、第一工業製薬)、溶解補助剤としてポリソルベート 80 (Nikkol TO-10M、日光ケミカル) を使用した。滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムは太平化学産業から購入したものを使用した。

3-2 サンプル顆粒の調製方法

錠剤 1 錠あたりの質量を 240mg とし、そのうち主成分 API-A の含有量は 60mg とした。主成分以外の添加剤は無水乳糖及び造粒乳糖を賦形剤とし、クロスポビドンを崩壊剤とした。結合剤はポビドンとし、溶解補助剤としてポリソルベート 80 を選択した。滑沢剤はステアリン酸マグネシウムを選択した。Table 3-1 の処方に従い製造した。製造方法は次の通りとした。API-A、無水乳糖、造粒乳糖及びクロスポビドン (1) を流動層造粒機に入れて混合した。その混合物を流動させた状態でポビドン及びポリソルベート 80 を溶解した液を噴霧し、粉体を造粒した。さらに造粒物を乾燥し、22 号の篩で整粒した。その整粒品にクロスポビドン (2) 及びステアリン酸マグネシウムを加え回転式混合機を用いて混合し、サンプル顆粒を製造した。

サンプル顆粒の製造は 2 種類の製造スケール (Scale S 及び L) で実施した。Scale S の場合、流動層造粒機は MP-01 (パウレック)、回転式混合機は 5L 容量の V 型混合機 (VM-5、徳寿工作所) を使用した。このスケールではサンプル顆粒として 720g (錠剤として 3000 錠相当) 製造される。また、scale L の場合は、流動層造粒機は FLO-5 (フロイント産業)、回転式混合機は 30L 容量の V 型混合機 (VM-30、徳寿工作所) を使用した。このスケールではサンプル顆粒として 4800g (錠剤として 20000 錠相当) 製造される。

3-3 多機能性打錠評価装置を用いた打錠特性の評価方法

第 1 章「1-3 多機能性打錠評価装置を用いた打錠特性の評価方法」と同様の方法で「3-2 サンプル顆粒の調製方法」で得られたサンプル顆粒を評価した。

3-4 ロータリー打錠機を用いた打錠方法

「3-2 サンプル顆粒の調製方法」で得られたサンプル顆粒をロータリー打錠機 (Virgo-512、菊水製作所) で打錠した。1 錠の質量を 240mg とし、11 kN の圧力圧、30rpm の回転速度で打錠した。錠剤の形状は長径 12mm、短径 6.5mm の楕円形の錠剤とした。

錠剤の硬度は硬度計 (Portable Checker PC-30、岡田精工) を用いて測定した。錠

錠剤は楕円形であり、短径方向に荷重をかけて硬度を測定した。錠剤の厚さはデジタル厚さ計（MFG、尾崎製作所）を用いて測定した。硬度及び厚さはそれぞれ繰り返し 5 回測定した。錠剤の崩壊試験は崩壊試験機（HM-61E、富山産業）を用いて日本薬局方の崩壊試験法に従い測定した。この測定はそれぞれ繰り返し 6 回測定した。一部の錠剤サンプルについて摩損度試験を実施した。摩損度試験機（FRIABILATOR TFT-120、富山産業）に錠剤を 20 錠入れて、1000～4000 回回転した後に錠剤にチャッピング状の割れがないかを確認した。

略語集

GTP-1	Gamlen Tablet Press
ES	Ejection stress
TFS	Tensile fracture stress
LP	Losartan potassium
MgSt	Magnesium stearate
MCC	Microcrystalline cellulose
API	Active pharmaceutical ingredient
CPD	Crospovidone
PVP	Povidone

謝辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました、岐阜薬科大学製剤学研究室 竹内洋文教授に深甚なる謝意を表します。

本研究の遂行に当たり、御指導、御鞭撻を賜りました、岐阜薬科大学製剤学研究室 竹内淑子客員共同研究員に深甚なる謝意を表します。

本研究に際し御協力を頂きました、岐阜薬科大学製剤学研究室 田原耕平准教授、小野寺理沙子助教に深く感謝致します。

多機能性打錠評価装置（GTP-1）の使用に際し、情報提供頂きました Gamlen Instrument 社 Michael Gamlen 薬学博士、日本バリデーション・テクノロジーズ株式会社の皆様に深く感謝致します。

本研究を実施する機会を与えて頂きました、沢井製薬株式会社 上席執行役員 生産本部 高橋嘉輝副本部長、研究開発本部技術部製剤技術グループ 谷野忠嗣部長、北村雅弘グループマネージャーに深く感謝致します。

引用文献

1. 厚生労働省医政局監修，薬事工業生産動態統計年報の概要，平成 27 年。
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/yakuji/2015/nenpo/>)
2. Bolhuis G. K., Essens A. C., Adrichem T. P., Wesselingh J., Frijlink H. W., 2003. Hollow filler-binders as excipients for direct compression method. *Pharmaceutical Research*. 20, 515-518.
3. Bi Y. X., Sunada H., Yonezwa Y., Danjo K., 1999. Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 25, 571-581.
4. Rojas J., Buckner I., Kumar V., 2012. Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 38, 1159-1170.
5. Abdelbary A., Elshafeey A. H., Zidanb G., 2009. Comparative effects of different cellulosic-based directly compressed orodispersable tablets on oral bioavailability of famotidine. *Carbohydrate Polymers*. 77, 799-806.
6. Frake P., Greenhalgh D., Grierson S. M., Hempenstall J. M., Rudd D. R., 1997. Process control and end-point determination of a fluid bed granulation by application of near infra-red spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*. 151, 75-80.
7. Rambali B., Baert L., Massart D. L., 2001. Using experimental design to optimize the process parameters in fluidized bed granulation on a semi-full scale. *International Journal of Pharmaceutics*. 220, 149-160.
8. Gao J. Z. H., Jain A., Motheram R., Gray D.B., Hussain M. A., 2002. Fluid bed granulation of a poorly water soluble, low density, micronized drug: comparison with high shear granulation. *International Journal of Pharmaceutics*. 237, 1-14.
9. Iveson S. M., Litster J. D., Hapgood K., Ennis B. J., 2001. Nucleation , growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes : a review. *Powder Technology*. 117, 3-39.
10. Leuenberger H., Puchkov M., Krausbauer E., Betz G., 2009. Manufacturing pharmaceutical granules: Is the granulation end-point a myth? *Powder Technology*. 189, 141-148.
11. Inghelbrecht S., Remon J. P., 1998. The roller compaction of different types of lactose. *International Journal of Pharmaceutics*. 166, 135-144.
12. Serris E., Perier-Camby L., Thomas G., Desfontaines M., Fantozzi G., 2002. Acoustic emission of pharmaceutical powders during compaction. *Powder Technology*. 128, 296-299.

13. Kleinebudde P., 2004. Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 58, 317-326.
14. 船越嘉郎, 竹内洋文, 1998. 第3章 圧縮成形プロセス, 粉体の圧縮成形技術(粉体工学会・製剤と粒子設計部会編), 日刊工業新聞社, 37-108
15. 竹内洋文, 2014. 3.13.2 有機化合物の圧縮成形, 粉体工学ハンドブック(粉体工学会編), 朝倉書店, 448-452
16. Kawakita K., Ludde K.-H., 1969. Some considerations on powder compression equations. *Powder Technology*. 11, 61-68.
17. Heckel R. W., 1961. Density-Pressure relationships in powder compaction. *Transactions of the Metallurgical Society of AIME*. 221, 671-675.
18. Heckel R. W., 1961. An analysis of powder compaction phenomena. *Transactions of the Metallurgical Society of AIME*. 221, 1001-1008.
19. Klevan I., Nordstrom J., Tho I., Alderborn G., 2010. A statistical approach to evaluate the potential compression parameters for classification of pharmaceutical powder materials. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 75, 425-435.
20. David S. T., Augsburger L. L., 1977. Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its effect on tablet strength. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 66, 155-159.
21. Sugimori K., Mori S., Kawashima Y., 1989. Introduction of a new index for the prediction of capping tendency of tablets. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 37, 458-462.
22. Urabe M., Ito S., Itai S., Yuasa H., Kanaya Y., 2003. Assessment of tableting properties using infinitesimal quantities of powdered medicine. *International Journal of Pharmaceutics*. 263, 183-187.
23. Urabe M., Ito S., Itai S., Yuasa H., 2006. Assessment of tableting properties using infinitesimal quantities of powdered medicine II. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 16, 357-361.
24. Armstrong N. A., Haines-Nutt R. F., 1972. Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 24, 135-136.
25. Holzer A. W., Sjogren J., 1977. Comparison of methods for evaluation of friction during tableting. *Drug development and industrial pharmacy*. 3, 23-37.
26. Fell J. T., Newton J. M., 1970. Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 59, 688-691.
27. Nordstrom J., Klevan I., Alderborn G., 2009. A particle rearrangement index based on the Kawakita powder compression equation. *Journal of*

- Pharmaceutical Sciences. 98, 1053-1063.
28. Newton J. M., Rowley G., Fell J. T., Peacock D. G., Ridgway K., 1971. Computer analysis of the relation between tablet strength and compaction pressure. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 23, 195-201.
 29. Ridgway K., Lazarou C., Thorpe E. E., 1971. The properties of tablets manufactured on an automatically-controlled rotary machine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 24, 265-271.
 30. Pitt K. G., Webber R. J., Hill K. A., Dey D., Gamlen M. J., 2015. Compression prediction accuracy from small scale compaction studies to production presses. *Powder Technology*. 270, 490-493.
 31. Cai L., Farber L., Zhang D., Li F., Farabaugh J., 2013. A new methodology for high drug loading wet granulation formulation development. *International Journal of Pharmaceutics*. 441, 790-800.
 32. Soh J. L. P., Grachet M., Whitlock M., Lukas T., 2013. Characterization, optimization and process robustness of a co-processed mannitol for the development of orally disintegrating tablets. *Pharmaceutical Development and Technology*. 18, 172-185.
 33. Ilic I., Kasa Jr. P., Dreu R., Pintye-Hodi K., Srcic S., 2009. The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 35, 1271-1280.
 34. Zhang Y., Law Y., Chakrabarti S., 2003. Physical properties and compact analysis of commonly used direct compaction binders. *AAPS PharmSciTech*. 4, 1-11.
 35. Jivraj M., Martini L. G., Thomson C. M., 2000. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical Science & Technology Today*. 3, 58-63.
 36. Kikuta J., Kitamori N., 1985. Frictional properties of tablet lubricants. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 11, 845-854.
 37. Shah A. C., Mlodozieniec A. R., 1977. 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*. 10, 1377-1382.
 38. Delacourte A., Guyot J. C., Colombo P., Catellani P. L., 1995. Effectiveness of lubricants and lubrication mechanism in tablet technology. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 21, 2187-2199.
 39. Armstrong N. A., 1989. Time-dependent factors involved in powder compression and tablet manufacture. *International Journal of Pharmaceutics*. 49, 1-13.

40. Type C. K., Sun C. C., Amidon G. E., 2005. Evaluation of the effects of tableting speed on the relationship between compaction pressure, tablet tensile strength, and solid fraction. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 94, 465-472.
41. Shinka I. C., Motazedian F., Cocks A. C. F., Pitt K. G., 2009. The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties. *Powder Technology*. 189, 2769-284.
42. Eiliazadeh B., Pitt K., Briscoe B., 2004. Effects of punch geometry on powder movement during pharmaceutical tableting processes. *International Journal of Solids and Structures*. 41, 5967-5977.
43. Roberts M., Ford J. M., Macleod G. S., Fell J. T., Smith G. W., Rowe P. H., Dyas A. M., 2004. Effect of punch tip geometry and embossment on the punch tip adherence of a model ibuprofen formulation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 56, 947-950.