

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文
圧縮成形プロセスの定量的評価と最適打錠条件
の予測手法構築に関する研究

高橋 拓真
2019 年

目次

緒論	1
第1章 ロータリー打錠機機種差の定量的評価	
第1節 緒言	4
第2節 打錠シミュレータ	5
第3節 打錠機間の錠剤特性の比較	8
第4節 圧縮速度と錠剤特性の関係性	10
第5節 圧縮速度と塑性変形エネルギーの関係性	12
第6節 圧縮成形時の顆粒の挙動に関する考察	15
第7節 小括	18
第2章 ロータリー打錠機機種差の定量的評価と最適打錠条件の予測	
第1節 緒言	19
第2節 打錠機間の錠剤特性の比較	20
第3節 打錠プロセスの定量的評価	21
第4節 新規指標を用いた最適打錠条件の予測	31
第5節 小括	48
第3章 汎用的最適打錠条件予測システムの構築	
第1節 緒言	49
第2節 予測システムの構築	49
第3節 スケールアップを想定した打錠機変更における予測	55
第4節 技術移管を想定した打錠機変更における予測	59
第5節 予測精度に関する考察	63
第6節 小括	66
第4章 総括	67
謝辞	69
実験の部	70
引用文献	75

緒論

医薬品の投与経路の1つである経口投与は、最も汎用的な投与経路である。現在、多くの剤形が薬物治療に利用され、日本薬局方第17改正の製剤総則には30種類の剤形が収載されている。その中でも錠剤は経口投与製剤の約36%を占め、医薬品製剤で広く生産されている代表的な製剤である¹⁾。これは錠剤が、服用、携帯が簡便で、且つ大量生産に適した剤形であり、また必要に応じてコーティングにより機能を付与できることや、マスキング及び医薬品の安定化が容易に行えるためである^{2,3)}。

錠剤は、粉体を圧縮成形する打錠により製造される製剤であり、医薬品製造において打錠工程は、錠剤の物理特性に大きく影響する重要な工程の1つである。一般に、打錠工程は、粉体の充填、圧縮（圧密、圧縮固化）、抜圧・放出過程から構成され、ロータリー打錠機（以下、打錠機）が医薬品錠剤の製造に広く使用されている⁴⁾。打錠機は、回転盤、圧縮ローラー、錠剤排出カム等、圧縮成形するために必要な重要部品で構成されており、回転盤径、圧縮ローラー径や圧縮ローラーの設置角度等が機種ごとに異なる。そのため、打錠機の構造的違いが粉体の圧縮成形性に影響を与え、圧縮時間や各圧縮成形過程の間隔が機種により異なる^{5,6)}。そのため、同じ打錠条件で打錠したとしても得られる錠剤特性は機種により変わると考えられる。

医薬品の製剤開発において、製剤処方確定後の後期開発段階（Phase III）では、1ロットあたり数十万錠の製造スケール（パイロットスケール）で製造されることが多く、小規模の打錠機が用いられる。一方、Phase III以降の生産準備段階では、パイロットスケールから数百万錠スケールの生産スケールへのスケールアップが実施され、打錠機は小規模の検討機から生産スケールに対応した実生産機に変更される。また、生産立ち上げ後も生産サイトの移転に伴う技術移管が発生することがあり、打錠機の機種が変更になるケースが多く見られる。そのため、錠剤の製剤開発、生産においては、様々な機種の打錠機が用いられる。前述の通り、打錠機の構造的違いにより、錠剤の圧縮成形性は機種ごとに異なると考えられ、スケールアップや技術移管に伴う打錠機の変更の際は、変更前後で同じ錠剤品質を得るために多くの場合打錠条件の最適化が必要となる⁷⁾。打錠条件の最適化は、打錠機変更前後で周速度が合うように回転速度を決定し⁸⁾、別途予圧、本圧を最適化し、最終打錠条件を決めることが多い。しかし、予圧、本圧の最適化は、実施者の経験に基づき実施されることもあり、個人の経験に依存する点も大きく、定量的な評価が不十分な点も多いと考えられる。圧縮成形プロセスの定量的評価により、機種ごとの圧縮成形の特徴を理解し、打錠機変更時の最適打錠条件をより効率的に決めることができると期待される。さらに機種ごとの圧縮成形性の定量的理解は、打錠工程の工程理解を深めることにつながり、製剤開発や生産段階に発生しうる打錠障害のリスク見積もりやその原因究明に応用できる

と期待される⁹⁻²¹⁾。

打錠機の機種ごとの圧縮成形性を定量的に評価する方法の1つとして打錠シミュレータが挙げられる。打錠シミュレータは、打錠機の圧縮成形をシミュレーションできる単発打錠機である。打錠機ごとに特徴的な各打錠条件における圧縮時間や圧縮力等の圧縮成形をシミュレーションし、打錠機では得られない圧縮成形時のパラメータを取得可能である。そのため、圧縮成形プロセスの理論的理解を深め、スケールアップや技術移管時の打錠工程におけるパラメータの比較、打錠障害発生時の原因究明等に有用と考えられる²²⁻³⁰⁾。また、打錠機の機種ごとの圧縮成形性を考慮し、各打錠条件の錠剤特性への影響を評価することは医薬品製造において重要であり、製剤開発の効率化に貢献できると考えられる。

これまでも打錠シミュレータを用いた様々な報告はなされている。異なる3種の賦形剤を用いた圧縮速度の錠剤特性への影響評価³¹⁾、錠剤排出工程における錠剤を臼から排出する際の錠剤にかかる圧力の評価³²⁾、さらに錠剤排出時の臼壁への圧力と打錠障害との関係性の評価³³⁾等、打錠シミュレータを用いた粉体の圧縮特性の研究である。しかし、これら圧縮成形プロセスの詳細な評価が行われている一方で、実際の打錠機の圧縮成形性をシミュレーションした上での定量的評価はこれまでほとんど行われていない。

以上の背景から著者は、医薬品製造における打錠工程に着目し、スケールアップ、技術移管時に発生する打錠機変更に伴う打錠条件の最適化を効率的に実施するため、打錠シミュレータを利用し、打錠機の機種ごとの圧縮成形性の定量的評価、及び最適打錠条件を決めるための新規予測手法の構築を試みた。

第1章では、異なる打錠機の圧縮成形性を評価し、機種ごとの圧縮成形プロセスの違いを比較した。特に圧縮時の速度(圧縮速度)に着目し、錠剤特性、圧縮成形時にかかるエネルギーとの関係性を評価し、圧縮成形過程のどのような違いが錠剤特性の差につながるか考察した。

第2章では、機種ごとの圧縮成形性の違いが反映された指標を用いて、打錠機を変更する際の最適打錠条件の予測を試み、予測された打錠条件の精度の検証を行った。

第3章では、より簡便に打錠機変更の際の最適打錠条件を予測することを目指し、打錠シミュレータに蓄積された圧縮成形に関わるデータを活用した汎用的打錠条件予測システムの構築を試みた。

以上の結果より、打錠機の機種ごとに異なる圧縮成形性の特徴を定量的に把握でき、さらに打錠機変更後の最適打錠条件を予測することができた。これら研究の経過及びその結果を以下の各章にわたり詳述する。なお、本論文の一部は以下の如くすでに公表された論文を総括したものである。

- 1) Takahashi, T., Toyota, H., Kuroiwa, Y., Yoshino, H., Kondou, H., Yamashita, K., Hakomori, T., Takeuchi, H. Quantitative evaluation of different rotary tablet presses by compaction velocity based on compaction simulation study. *Int. J. Pharm.*, 558, 157-164. (2019)

第1章

ロータリー打錠機機種差の定量的評価

第1節 緒言

医薬品の製剤開発における重要なステップの1つとして、パイロットから商用スケールへのスケールアップや生産サイトへの技術移管が挙げられる。そのような事例において、打錠工程では、ロータリー打錠機（以下、打錠機）が変更されるケースが多く、様々な機種種の打錠機が用いられている。

一般に医薬品の錠剤は、粉体の圧縮成形により調製される。錠剤は、1) 薬物投与量の計数化、2) 薬物キャリアー、3) 薬物の生物学的利用率やコンプライアンスの向上を目的として製造される³⁴⁾。

杵と臼による基本的な圧縮プロセスは早くから確立されており、現在、医薬品生産の現場では打錠機が医薬品の製造で広く使われている。打錠機が長時間の精度良い運転に耐えるように、打錠障害をなくし、品質の確保、生産性向上を目的とした圧縮機構の種々の改良がこれまでになされてきた。その1つとして、圧縮過程に予圧圧縮機構を取り入れた予圧と本圧の2段圧縮機構の開発が挙げられる。予圧圧縮機構は、生産速度の向上を目的としたスケールアップ時の打錠の高速化に伴う圧縮時間短縮の抑制や圧縮中に粉体層中に含まれる空気を脱気させ、キャッピングなどの打錠障害を防止する働きがある³⁴⁾。また、予圧過程を組み込むことにより錠剤強度が上昇する傾向が認められている。

圧縮成形と錠剤特性、特に錠剤強度、空隙率との関係性については、これまでに多くの報告がなされている³⁵⁻³⁷⁾。一般に圧縮圧を一定に保ち、打錠機の回転速度を変えた場合、回転速度が増すにつれて錠剤強度は低下する傾向が知られている。粉体層を十分に圧密するには、一定の圧縮時間が必要であり、圧縮中の時間を示す圧縮停滞時間と錠剤特性には関係性が認められており、圧縮停滞時間が長いほど錠剤強度が上昇する傾向がある。また、錠剤強度と錠剤厚みにも関係性があり、錠剤強度の上昇に伴い、錠剤厚みは薄くなる傾向が知られている。

スケールアップや技術移管時は、打錠機を変更するケースが多いが、打錠機の機種による圧縮成形性の違いに注意する必要がある。一般に打錠機を変更する際には極力、杵の移動パターンを合わせる必要があるとされている。圧縮成形に影響する杵の移動パターンは、回転盤の径、圧縮ローラー径、杵のヘッド径、回転盤の回転速度により決まる。これら打錠機の構造的特徴を基に杵の移動パターンを計算し、機種による違いを評価することが可能である³⁸⁾。これら打錠機の構造的特徴に基づき、機種ごとの圧縮成形性の特徴を理解することは、スケールアップ、技術移管時における打錠機変更後の最適

打錠条件を決める上で重要と考えられる。打錠機の機種ごとの圧縮成形をシミュレーションできる打錠シミュレータは、圧縮成形を定量的に評価し、圧縮停滞時間と錠剤特性の関係など、機種ごとの圧縮成形機構の詳細な評価ができると期待される。

本章では、打錠機の機種差の比較を目的として、打錠シミュレータを用いた圧縮成形性の定量的評価を行った。特に圧縮成形時の速度（圧縮速度）に着目し、打錠機の機種ごとの圧縮速度と錠剤特性、圧縮成形時のエネルギーとの関係性を評価した。

第2節 打錠シミュレータ

打錠シミュレータは打錠機の予圧プロセスを含む圧縮成形プロセスをシミュレーションすることができる単発打錠機である。打錠機で打錠した際、時間－圧力プロファイルは Figure 1 のように表される。時間－圧力プロファイルは打錠機の構造的特徴（回転盤の径、圧縮ローラー径、圧縮ローラーの設置位置等）に依存し、機種により異なることが知られている。打錠シミュレータではこのように機種ごとに異なる時間－圧力プロファイルをシミュレーションし、打錠することが可能である^{23, 39)}。打錠シミュレータで打錠機の圧縮成形をシミュレーションするために必要な打錠機の構造的情報を Figure 2 に示す。Figure 2 に示す情報に加え、杵に関する情報（規格、杵先形状等）を入力することにより、シミュレーションが可能となる。

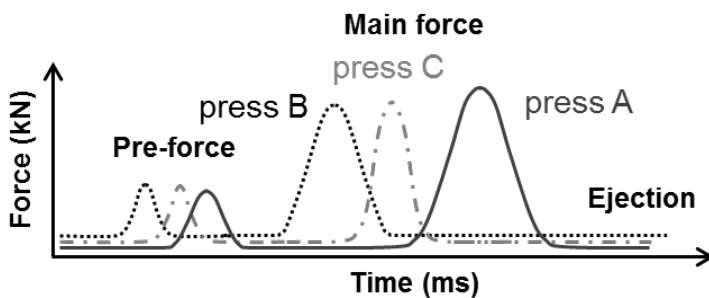


Figure 1 Force versus time plot

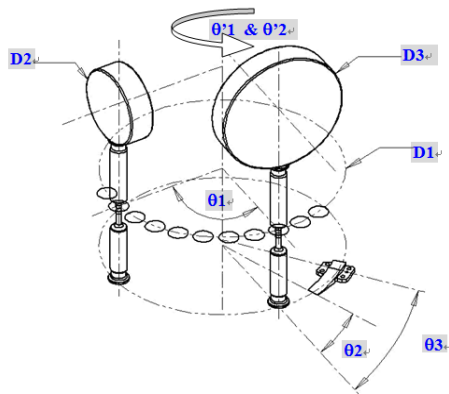


Figure 2 Input parameters for simulation of rotary tablet press

D1, diameter of turret; D2, diameter of pre-compaction roller; D3, diameter of main compaction roller; θ_1 , angle between pre-compaction roller and main compaction roller; θ_2 , angle between main compaction roller and beginning of ejection ramp; θ_3 , angle between main compaction roller and end of ejection ramp

打錠シミュレータで打錠した際に得られる時間－圧力プロファイルを図 3 に示す。打錠シミュレータでは、予圧、本圧過程における最大圧力に対して 90%以上の値を示す時の時間を圧縮停滞時間 (Dwell time) と定義している。打錠シミュレータで得られるデータを Table 1 にまとめる。1 錠打錠するごとに圧縮成形に関わる 43 個のデータが取得される。これらデータを活用することにより、圧縮成形の詳細な定量的評価が可能になると考え本検討を遂行した。

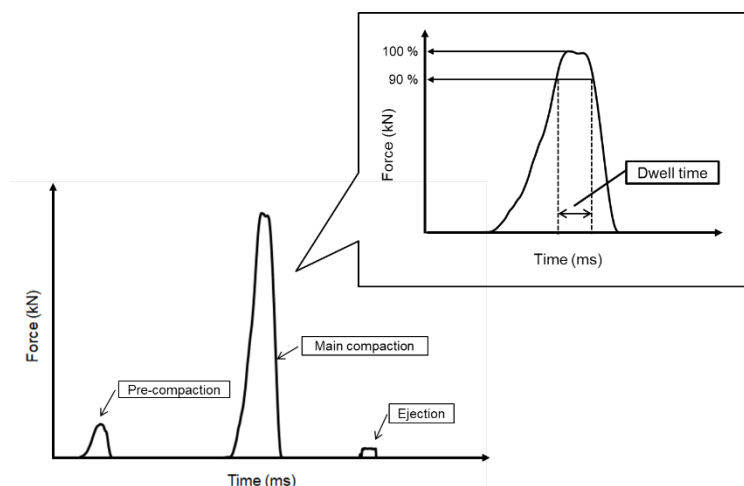


Figure 3 Typical compaction profile on compaction simulator

Table 1 Data obtained from compaction simulator

圧縮過程	充填	予圧	予圧終了～本圧開始	本圧	本圧終了～排出開始	排出	全体
取得データ	白充填高さ	上杵圧縮力	理論上の緩和時間 *2	上杵圧縮力	理論上の排出前緩和時間 *2	排出力	再配列エネルギー
		下杵圧縮力	緩和時間	下杵圧縮力	実際の排出前緩和時間 *3	排出時間	圧縮エネルギー
		上杵圧縮変位量		上杵圧縮変位量		最大取出力	流動エネルギー
		下杵圧縮変位量		下杵圧縮変位量			弾性エネルギー
		圧縮厚み		圧縮厚み			塑性エネルギー
		圧縮厚み補正 *1		圧縮厚み補正 *1			
		理論上の圧縮時間 *2		理論上の圧縮時間 *2			
		実際の圧縮時間 *3		実際の圧縮時間 *3			
		実際の圧縮停滞時間 *3		実際の圧縮停滞時間 *3			
		理論上の圧縮停滞時間 *2		理論上の圧縮停滞時間 *2			
		再配列エネルギー		再配列エネルギー			
		圧縮エネルギー		圧縮エネルギー			
		流動エネルギー		流動エネルギー			
		弾性エネルギー		弾性エネルギー			
		塑性エネルギー		塑性エネルギー			
データ数	1	15	2	15	2	3	5

*1: 杵の圧縮時の歪みを補正した値

*2: 時間-杵変位プロファイルより算出

*3: 時間-圧力プロファイルより算出

第 3 節 打錠機間の錠剤特性の比較

まず、打錠機の機種間でどの程度圧縮成形性に違いがあるか評価するため、同じ打錠条件で打錠シミュレータを用いて打錠し、時間－圧力プロファイル、及び錠剤特性の比較を行った。本章でシミュレーションした異なるメーカーの打錠機の構造的情報、打錠条件を Table 2, Table 3 にそれぞれ示す。なお、錠剤重量は 325mg に設定し、評価を実施した。

Table 2 Input parameters for simulation of rotary tablet presses

Rotary tablet press	D1 (mm)	D2 (mm)	D3 (mm)	$\theta 1$ (°)	$\theta 2$ (°)	$\theta 3$ (°)	Number of punches	Punch
A	410	250	250	68	10	46	35	TSM-B
B	665	210	210	40	21	32	45	TSM-D
C	425	240	240	64	20	59	38	TSM-B

D1, Diameter of turret; D2, Diameter of pre-compaction roller; D3, Diameter of main compaction; $\theta 1$, Angle between pre-compaction roller and main compaction roller; $\theta 2$, Angle between main compaction roller and beginning of ejection ramp; $\theta 3$, Angle between main compaction roller and end of ejection ramp.

Table 3 Compaction condition for comparison of compaction behavior

Punch separation (mm)		Rotation speed (rpm)
Pre-compaction	Main compaction	
3.4	1.3	45

第 1 項 時間－圧力プロファイルの比較

時間－圧力プロファイルを Figure 4 に示す。その結果、打錠機 A, C は同様の時間－圧力プロファイルを示すことが確認された。これは、Table 2 に示す打錠機の構造的情報に基づく、同様の構造的特徴を有するためと考えられた。一方、打錠機 B については、打錠機 A, C とは異なるプロファイルが得られ、特に予圧終了～本圧開始までの時間が打錠機 B では短い傾向が確認された。また、同じ打錠条件 (杵先間隔) ではあるが、本圧時の圧力は打錠機 A, C に比べ低いことが確認された。以上より、打錠機の機種により、圧縮成形に関わるプロファイルは異なり、打錠機の構造的違いが影響している可能性が考えられた。打錠機 A, C は類似の構造的特徴を示し、同様のプロファイルが得られたため、以降は打錠機 A, B に着目し、評価を行った。

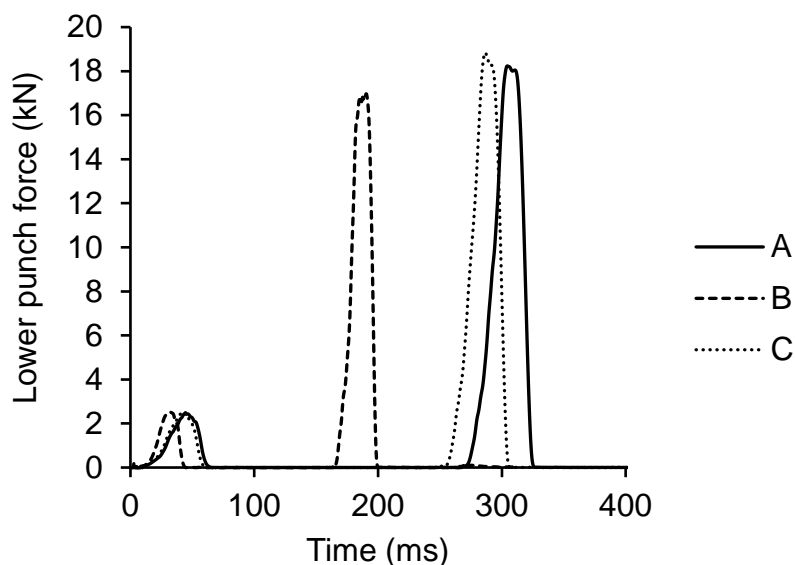


Figure 4 Lower punch force versus time plots. Solid line, rotary tablet press A; dashed line, rotary tablet press B; dot line, rotary tablet press C

第 2 項 錠剤特性の比較

打錠機 A, B の錠剤特性 (厚み, 硬度) を Figure 5 に示す。その結果, 錠剤特性は打錠機 A, B で有意に異なることが示され, 打錠機 A で製造された錠剤の方が打錠機 B に比べ厚みが薄く, 硬度が大きいことが確認された。この違いは Table 2 に示す打錠機の構造的違いが影響していると考えられる。同じ打錠条件でも回転盤や圧縮ローラーの大きさや圧縮ローラーの設置位置等の違いにより圧縮成形性は異なり, 得られる錠剤特性にも影響を与えると考えられた。

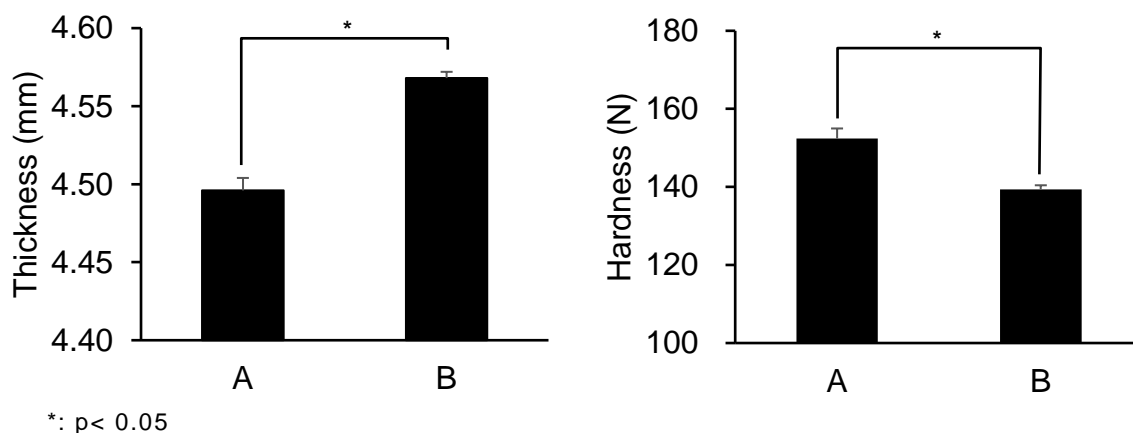


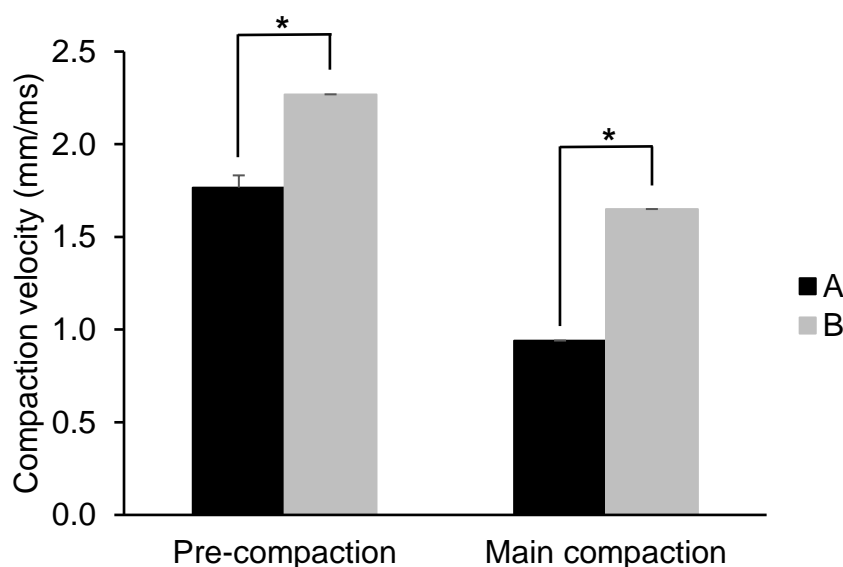
Figure 5 Physical property of tablet, i.e., Thickness and Hardness

第 4 節 圧縮速度と錠剤特性の関係性

前節で確認された打錠機 A, B の錠剤特性の違いに影響するそれぞれの機種種の圧縮成形性の特徴を定量的に評価するため、打錠シミュレータで得られた圧縮成形データを用いて解析を行った。本節では、打錠機の構造的違いが表れやすい、圧縮停滞時間 (Dwell time) と圧縮成形される際の圧縮距離に着目し、それらを用いて算出した圧縮速度 (Compaction velocity) を用いて評価を行った。なお、圧縮速度の算出方法は実験の部に記載する。

第 1 項 圧縮速度の比較

予圧、本圧過程における打錠機 A, B の圧縮速度を Figure 6 に示す。その結果、打錠機 B の圧縮速度は打錠機 A に比べ有意に大きいことが確認された。Figure 4 に示す時間-圧力プロファイルより打錠機 B で打錠した場合、一錠打錠するのに要する時間は、打錠機 A に比べ短いため、圧縮時の時間も短くなり、圧縮速度が大きくなったと考えられた。また、圧縮速度は本圧に比べ予圧過程で大きい傾向が確認された。これは、予圧過程の方が圧縮時の圧力は小さく、杵の変位量が小さいため、圧縮時間が本圧過程に比べ短くなり、それに伴い圧縮停滞時間も短くなり、圧縮速度が大きくなったと考えられた。



*: $p < 0.05$

Figure 6 Compaction velocity in pre- and main compaction phases

打錠機 A, B の圧縮速度の違いを検証するため、Table 4 に示す回転速度を変えた条件で打錠し、圧縮速度の変化を評価した。本圧過程における回転速度と圧縮速度との関係を Figure 7 に示す。回転速度の上昇に伴い圧縮速度が大きくなる傾向が確認された。また、圧縮速度の変化の程度は打錠機 A, B で異なり、打錠機 B の方が大きいことが示された。特に打錠機 B では、回転速度が大きいほど圧縮速度の変化は小さくなる傾向が確認された。

以上より、圧縮速度は、打錠機の機種ごとに構造的特徴に依存した傾向があると考えられた。

Table 4 Compaction conditions in various rotation speeds

Punch separation (mm)		Rotation speed
Pre-compaction	Main compaction	(rpm)
3.4	1.3	3
3.4	1.3	20*
3.4	1.3	30
3.4	1.3	45

*: Data was obtained in rotary tablet press B only.

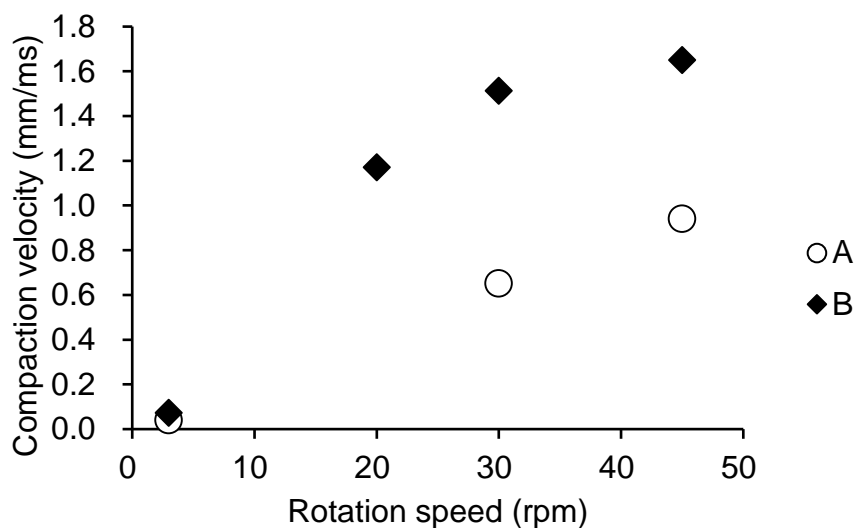


Figure 7 Relationship between rotation speed and compaction velocity in main compaction phase. Circles, rotary tablet press A; diamonds, rotary tablet press B

第 2 項 圧縮速度と錠剤特性の関係性

圧縮速度の錠剤特性（厚み，硬度）への影響を評価するため，Table 4 に示す条件で打錠した際の本圧過程における圧縮速度と錠剤特性の関係を評価した。Figure 8 より，圧縮速度と錠剤特性には関係性が認められ，圧縮速度が大きい，すなわち圧縮成形が速いほど，錠剤厚みは厚く，硬度は低い値を示し，弱い圧縮成形により錠剤が成形されていることが確認された。さらにその傾向は打錠機 A，B で若干異なることが示唆された。これより，打錠機 A，B で同じ錠剤特性を得るためには異なる圧縮速度で打錠する必要があるとあり，打錠機ごとに最適な打錠条件を設定する必要があると考えられた。

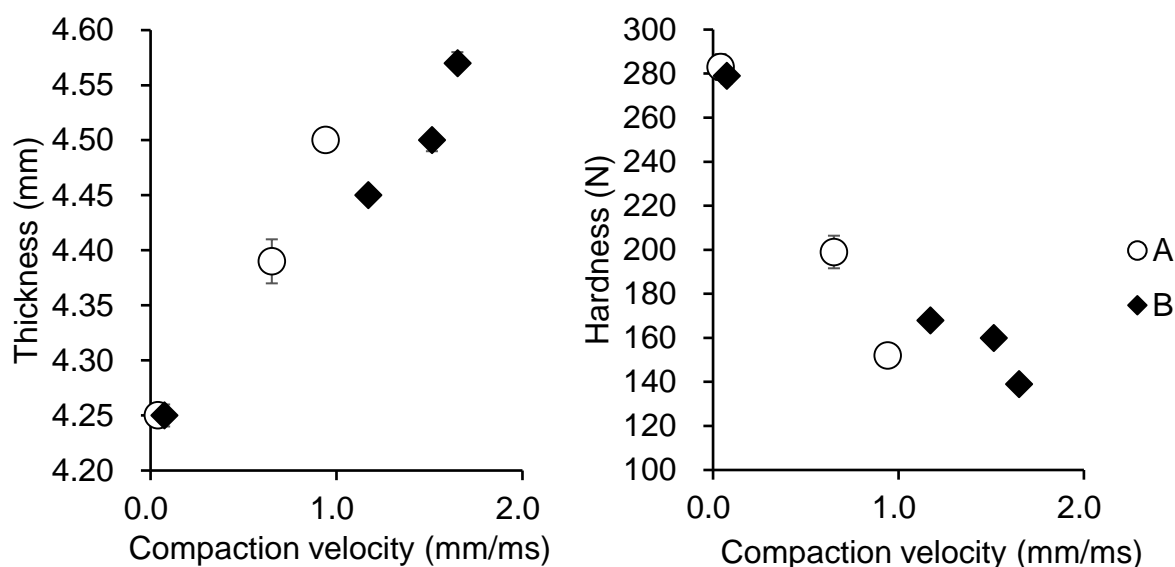


Figure 8 Relationship between compaction velocity in main compaction phase and tablet physical properties. Circles, rotary tablet press A; diamonds, rotary tablet press B

第 5 節 圧縮速度と塑性変形エネルギーの関係性

圧縮速度が粉体の圧縮成形に利用されるエネルギー（粉体の塑性変形エネルギー；以下塑性エネルギー）にどのように影響するか評価した。

第 1 項 塑性エネルギー

圧縮成形では，杵先間隔－圧力の関係より，Figure 9 に示す圧縮成形サイクルが描かれる。この圧縮成形サイクルより圧縮成形時に加わる様々なエネルギーを算出可能である。本研究では，粉体の塑性エネルギーに着目し，評

価を行った。塑性エネルギーは圧縮成形時の粉体の塑性変形や圧密に必要とされる正味エネルギーとして表される⁴⁰⁾。

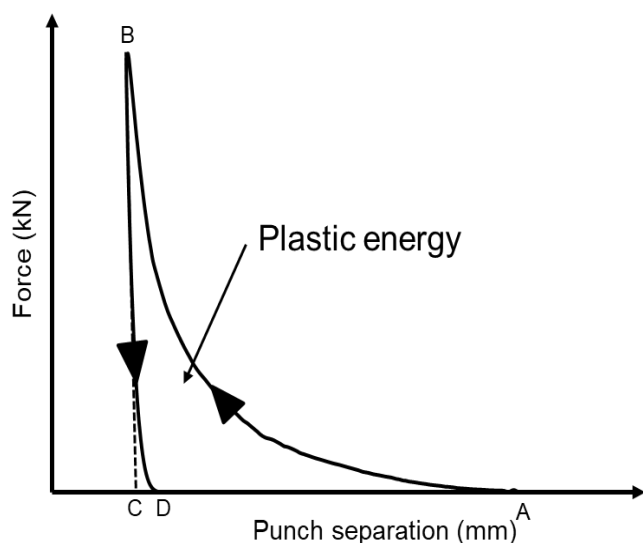


Figure 9 Typical compaction cycle on compaction simulator

第 2 項 圧縮速度と塑性エネルギーの関係性

圧縮速度を変えた際の塑性エネルギーへの影響を評価するため、Table 4 に示す条件で打錠した際の本圧過程における圧縮速度と塑性エネルギーの関係性を評価した。Figure 10 より、圧縮速度と塑性エネルギーには関係性が認められ、圧縮速度が大きい、すなわち圧縮成形が速いほど、塑性エネルギーは大きくなる傾向が確認された。Figure 11 には、塑性エネルギーと錠剤特性(厚み、硬度)との関係を示す。これらの結果を合わせると、塑性エネルギーが大きいほど錠剤厚みが厚く、硬度は低いと言える。以上 Figure 10, Figure 11 の結果より、圧縮成形が速い条件においては、圧縮成形に必要とされる塑性エネルギーは大きいにも関わらず、圧縮成形は弱く、錠剤強度が低い錠剤(厚みが厚く、硬度が低い)が得られることが示された。そこで次節では、圧縮成形の条件の違いにより、圧縮成形時の粉体の挙動がどのように変化し、錠剤特性の違いにつながるかを考察を進めた。

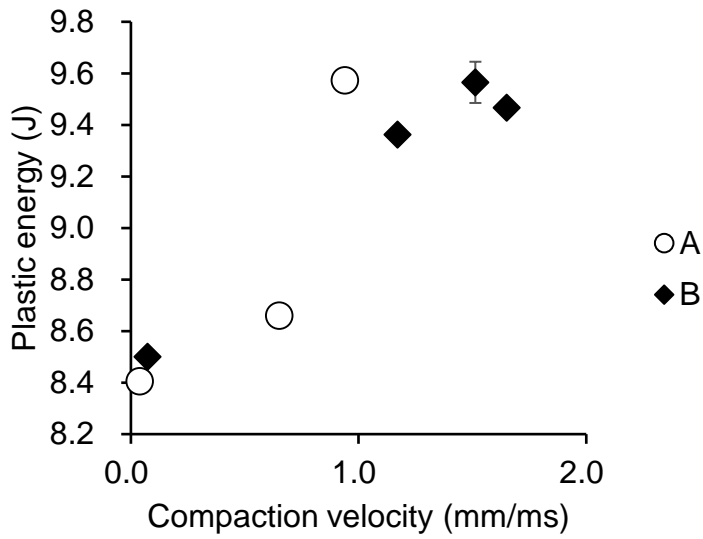


Figure 10 Relationship between compaction velocity and plastic energy in main compaction phase. Circles, rotary tablet press A; diamonds, rotary tablet press B

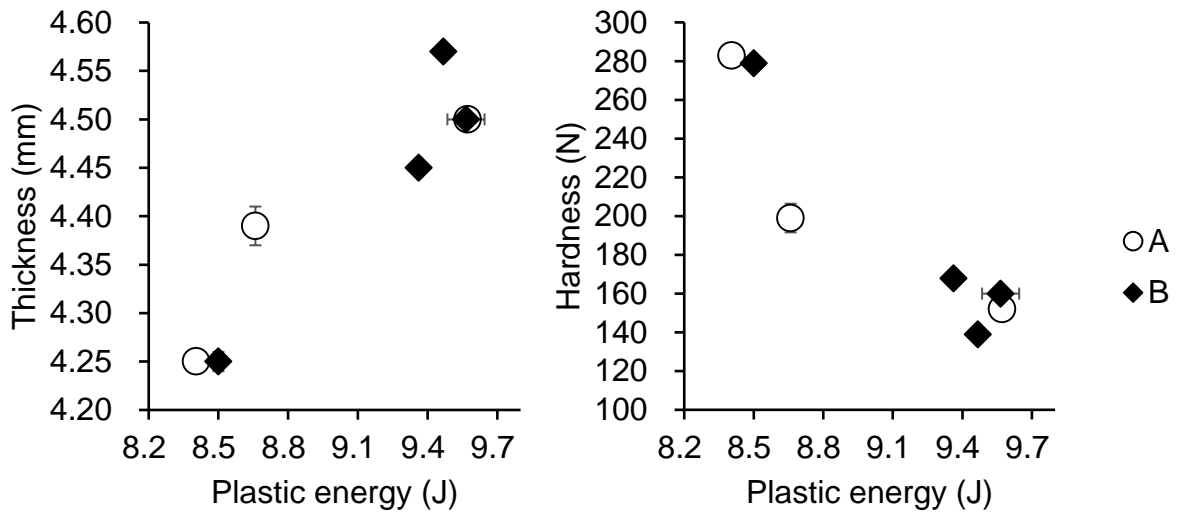


Figure 11 Relationship between plastic energy in main compaction phase and tablet physical properties, i.e., thickness and hardness. Circles, rotary tablet press A; diamonds, rotary tablet press B

第 6 節 圧縮成形時の顆粒の挙動に関する考察

前節までに評価した圧縮速度と塑性エネルギー、錠剤特性の関係を基に、圧縮速度の変化が圧縮成形にどのように影響し、錠剤特性の違いにつながるか、臼内の顆粒挙動、及び圧縮成形中の緩和時間に着目して考察した。

第 1 項 圧縮時の臼内顆粒密度

まず、圧縮成形時に圧縮された顆粒がどのような状態であるか評価するために、圧縮成形中に最も圧縮された本圧圧縮時の臼内の顆粒密度を評価した。Figure 12 に本圧過程における圧縮速度と本圧圧縮時の臼内の顆粒密度の関係を示す。その結果、圧縮速度が大きいほど、圧縮時の臼内顆粒密度は小さい傾向であることが示された。すなわち、圧縮速度が大きい条件においては、圧縮時の臼内では顆粒間の空隙が大きい状態となっていると考えられた。一方、圧縮速度が小さい条件では、臼内顆粒密度が大きく、圧縮時に顆粒がより圧密化されていると考えられた。

圧縮速度による圧縮時の臼内顆粒密度の違いには、圧縮成形中の顆粒の再配列が影響していると推測される^{41, 42)}。圧縮速度の違いによる臼内の顆粒状態の概要を Figure 13 に示す。圧縮速度が大きい条件では、圧縮成形にかかる時間が短いため臼に充填された顆粒は再配列されにくく、顆粒間の空隙が大きい状態から圧縮成形が始まると考えられる。そのため、顆粒が圧密化される前に顆粒の再配列にエネルギーが必要とされ、圧縮成形全体の一般的に塑性エネルギーとして算出される値が大きくなると考えられた。一方、圧縮速度が小さい条件では、臼に充填された顆粒は再配列される時間が相対的に長く小さなエネルギーで再配列が完了し、顆粒間の空隙が小さい状態から圧縮成形が始まり、圧縮成形全体に必要なとされる塑性エネルギーが小さくなったと考えられた。圧縮速度の違いと測定されるエネルギーの関係は、圧縮時の顆粒の再配列の違いによる臼内密度の違いによると結論された。

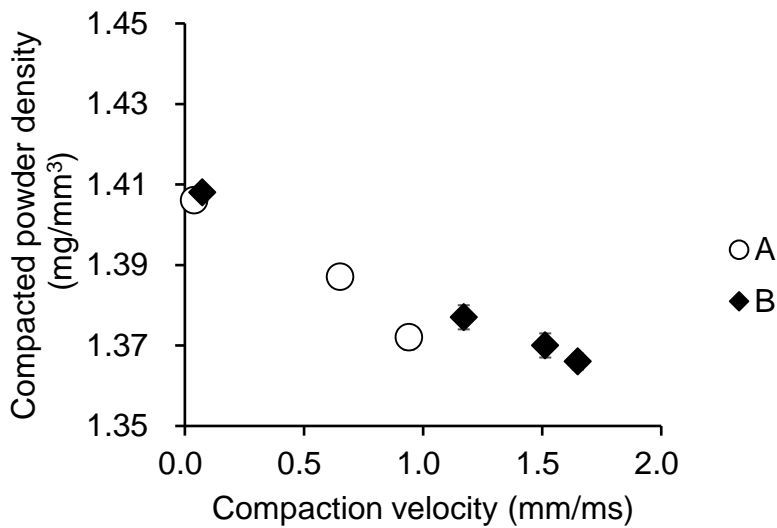


Figure 12 Compacted powder density in main compaction phase. Circles, rotary tablet press A; diamonds, rotary tablet press B

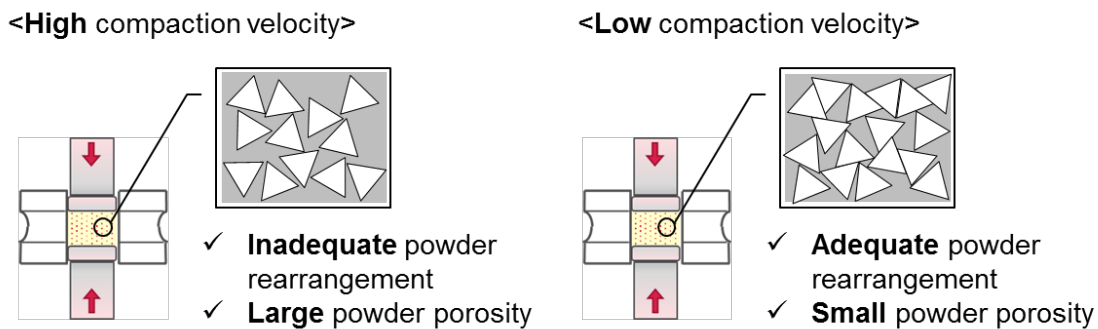


Figure 13 Effect of compaction velocity on powder behavior in the die

第 2 項 圧縮成形時の予圧－本圧間の緩和時間

打錠機が異なる場合の圧縮特性に影響を及ぼす要因の 1 つとして、圧縮成形時の予圧－本圧間の時間差が関係すると考え本検討を行った。この時間差を緩和時間 (Relax time) として評価した。緩和時間の概要を Figure 14 に示す。

時間－圧力プロファイルにおいて、打錠機 A, B それぞれにおける緩和時間を比較した。Figure 15 には、回転速度を 30 rpm, 45 rpm の条件で打錠した際の打錠機 A, B の緩和時間を示す。その結果、回転速度が大きくなると緩和時間が短くなる傾向が示された。これは回転速度が大きくなると 1 錠打錠するために要する圧縮成形時間が短くなるためである。緩和時間が長いほど、予圧終了時から本圧開始時まで予圧である程度圧縮された顆粒が再配列されやすく、顆粒間の空隙も小さくなると考えられる。Figure 15 では、打錠機 A の方が打錠機 B に比べ緩和時間が長いことが確認された。これより、

打錠機 A では、打錠機 B に比べ予圧終了後、顆粒の再配列が進み、顆粒間空隙が小さく、より密な顆粒状態から本圧が始まると考えられた。

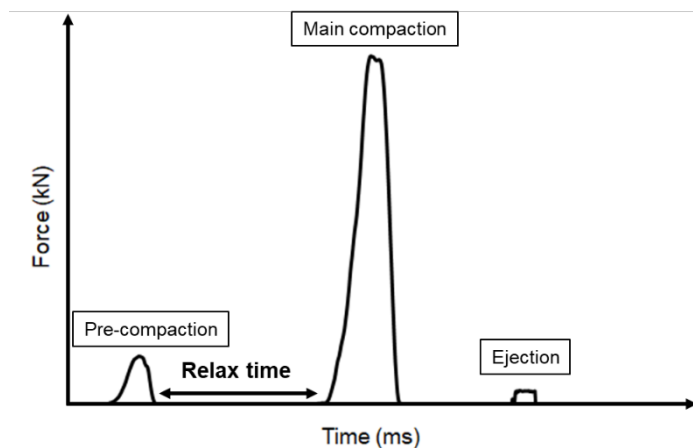


Figure 14 Relax time in the force versus time plot

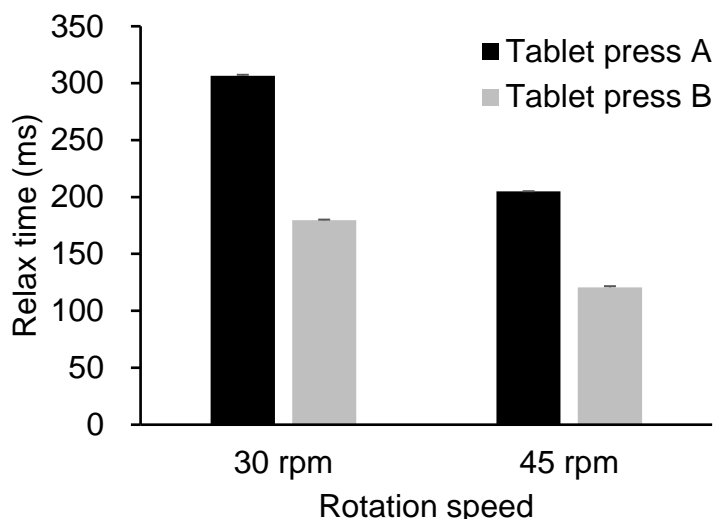


Figure 15 Relax time when rotation speed is set as 30 rpm or 45 rpm. Black bar, rotary tablet press A; gray bar, rotary tablet press B

第 3 項 圧縮速度の錠剤特性への影響

以上に示した臼内顆粒間密度、及び緩和時間の評価より、圧縮速度の違いがどのように錠剤特性に影響するか考察をまとめる (Figure 16)。圧縮速度が小さい条件においては、1 錠打錠するために要する圧縮成形時間は長く、緩和時間も長くなる。そのため、臼に充填された顆粒は再配列されやすく、顆粒間空隙が小さい (臼内顆粒密度が大きい)、密な顆粒状態から圧縮成形されると考えられた。そのため、圧縮成形においては顆粒の圧縮固化に主にエネルギーが使われ、その結果、圧縮成形全体で必要となる塑性エネルギーが小

さく、効率よく圧縮成形されると考えられた。一方、圧縮速度が大きい条件においては、圧縮成形時間は短く、緩和時間も短くなる。そのため、臼に充填された顆粒は再配列されにくく、顆粒間空隙が大きい (臼内顆粒密度が小さい)状態から圧縮成形されると考えられた。以上より、圧縮成形においては顆粒の圧縮固化だけでなく、再配列にもエネルギーが必要とされ、その結果、圧縮成形全体で塑性エネルギーが大きくなったと考えられた。これら圧縮速度の違いによる顆粒の挙動の違いが圧縮時の密度 (空隙率)に影響したと考えられる。緒言で述べたように顆粒の空隙率と錠剤特性には関係性が認められており³⁵⁻³⁷⁾、空隙率が小さいほど、より錠剤強度が高い錠剤 (厚みが薄く、硬度が高い)が得られることが知られている。Figure 6 より、同条件で打錠した際の打錠機 A, B の圧縮速度では、打錠機 A の方が圧縮速度が遅い傾向にあることが示された。これら打錠機ごとの圧縮速度の違いが圧縮成形中の顆粒挙動、さらには Figure 5 に示すような錠剤特性の違いにつながったと考えられた。

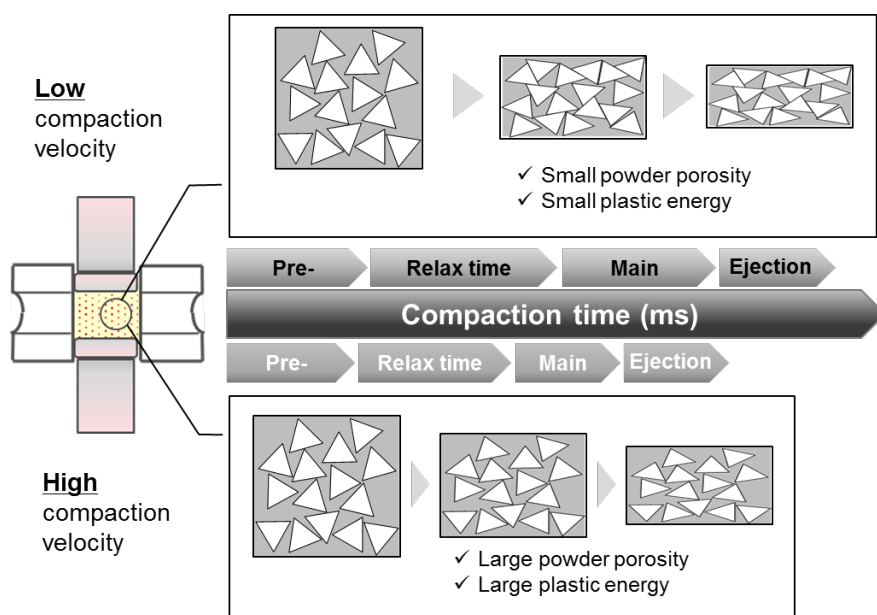


Figure 16 Effect of compaction velocity on tablet physical properties. Pre-, pre compaction; main, main compaction

第 7 節 小括

本章では、打錠機の機種差の比較を目的として、圧縮速度に着目し、打錠シミュレータを用いた圧縮成形性の定量的評価を行った。その結果、圧縮速度は打錠機ごとに特徴があり、同一打錠条件で打錠しても得られる錠剤特性は異なることが確認された。機種ごとの圧縮成形性の違いには、主として圧縮速度、緩和時間が影響すると考えられ、これらが圧縮成形時の臼内の顆粒の再配列に影響し、錠剤特性の違いにつながったと結論された。

第 2 章

ロータリー打錠機機種差の定量的評価と

最適打錠条件の予測

第 1 節 緒言

本研究の目標は、医薬品の製剤開発において打錠機を変更する際、打錠機の変更前後で同等の錠剤特性を得るための手法を開発することにある。異なる打錠機で同等の錠剤特性を得るために、調整し得る打錠条件として、主に予圧、本圧、及び回転速度がある。圧縮成形性は機種により異なるため、機種ごとに最適な打錠条件を決める必要がある。

前章では、圧縮成形時の速度に着目し、打錠機の機種ごとの圧縮成形性の違いを評価、考察した。その結果、主に回転速度を変更した際の圧縮速度への影響は単純ではなく、回転速度を同一にしても圧縮速度の変化が生じ、得られた錠剤の硬度等の特性にも変化が認められることが明らかとなった。これらの結果から、最適打錠条件を決めるためにはさらに、予圧、本圧の影響についても同様に詳細な検討が必要であると判断された。

本章では、まず様々な打錠条件(予圧、本圧、回転速度)で打錠した際の圧縮成形性と錠剤特性の関係を評価した。評価では、時間-圧力プロファイルにおける圧縮中のプロファイル下面積(AUC)に着目し、機種ごとの違いを評価した。また、圧縮時間を考慮した AUC を新規指標 F_{bar} として用い、錠剤特性との関係を評価した。さらに F_{bar} を指標として、打錠条件との関係性を重回帰分析により解析、モデル化し最適打錠条件の予測を試みた。

第 2 節 打錠機間の錠剤特性の比較

本章で評価した打錠機の構造的情報を Table 5 に示す。打錠機 A は第 1 章で評価した打錠機 A と同じ機種であり，打錠機 B は第 1 章とは異なる機種を用いて評価を行った。

Table 5 Input parameters for simulation of rotary tablet presses

Rotary tablet press	D1 (mm)	D2 (mm)	D3 (mm)	$\theta 1$ (°)	$\theta 2$ (°)	$\theta 3$ (°)	Number of punches	Punch
A	410	250	250	68	10	46	35	TSM-B
B	290	180	180	76	46	62	20	TSM-B

D1, Diameter of turret; D2, Diameter of pre-compaction roller; D3, Diameter of main compaction; $\theta 1$, Angle between pre-compaction roller and main compaction roller; $\theta 2$, Angle between main compaction roller and beginning of ejection ramp; $\theta 3$, Angle between main compaction roller and end of ejection ramp.

打錠機を変更する際に，変更後打錠機の打錠条件は，変更前打錠機の条件と同じ周速度になるように回転速度を決定することが多い⁸⁾。そこでまず，Table 6 に示すように打錠機 A の打錠条件を基に，周速度をあわせて打錠機 B の回転速度を決め，時間－圧力プロファイル，及び錠剤特性の比較を行った。なお，予圧，本圧条件は打錠機 A と同じとし，錠剤重量は 325mg に設定した。Figure 17 に示す時間－圧力プロファイルより，打錠機 B は，予圧終了から本圧開始までの緩和時間が打錠機 A と比較して短いことが観察された。また，同じ条件ではあるが，本圧は打錠機 B で若干低い値となることが観察された。錠剤厚みと硬度を比較した結果を Figure 18 に示す。打錠機 A に比べ打錠機 B では，錠剤厚みが厚く，硬度が低い傾向が確認された。この結果は，打錠機 A, B で圧縮成形性が異なるためと考えられる。また，周速度を合わせて打錠条件を決める方法では，打錠機 A, B で圧縮成形性を合わせ，同等の錠剤特性を得ることが難しいことを示している。そこで次節より，打錠機を変更した変更後打錠機において，変更前と同等の錠剤特性が得られる最適打錠条件を予測する手法を構築するため，種々の評価を行った。

Table 6 Compaction condition

Rotary tablet press	Punch separation (mm)		Rotation speed (rpm)	Peripheral velocity (mm/s)
	Pre-compaction	Main compaction		
A	3.4	1.3	45	966
B	3.4	1.3	64	971

Peripheral velocity (mm/s) = Rotation speed (rpm) \times D1 \times π / 60

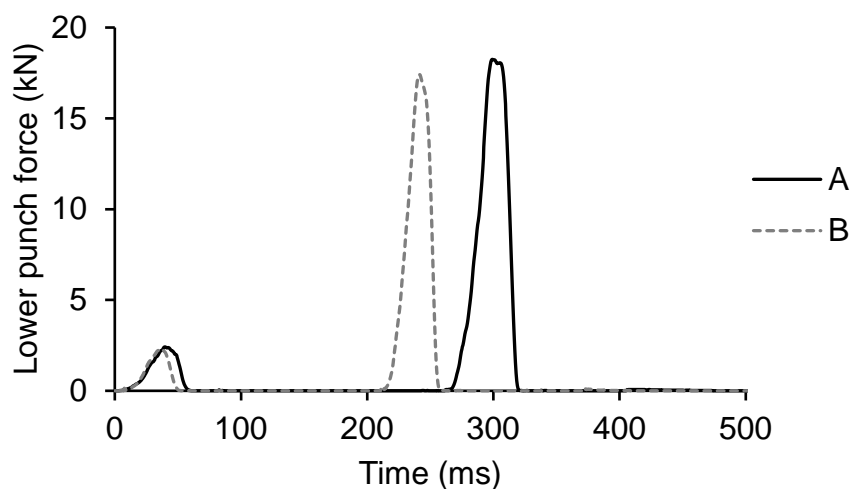


Figure 17 Lower punch force versus time plots. Solid line, rotary tablet press A; dashed line, rotary tablet press B

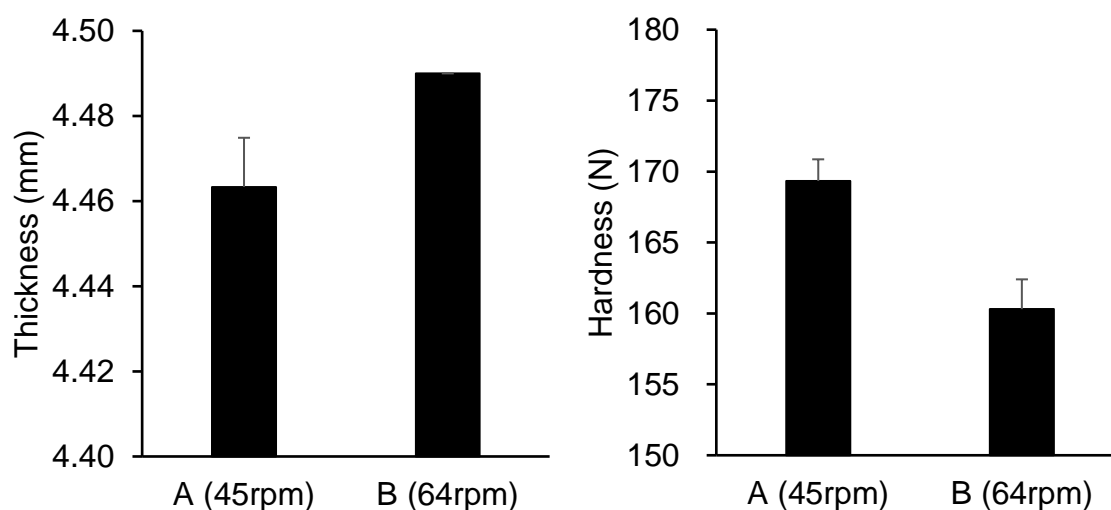


Figure 18 Physical property of tablet , i.e., Thickness and Hardness

第3節 打錠プロセスの定量的評価

本節では、変更後打錠機における最適打錠条件を予測する手法を構築するにあたり、打錠機機種ごとの圧縮成形性を定量的に評価するための指標について評価を行った。

第 1 項 時間－圧力プロファイルに基づく AUC の比較

打錠機の圧縮成形で得られる基本データの 1 つに時間－圧力プロファイルが挙げられる。これは、粉体の圧縮成形にどのくらいの時間、圧力がかけられているか評価が可能であり、Figure 17 に示すように機種ごとにプロファイルは特徴があり異なる。圧縮成形性と錠剤特性の関係は、Figure 3 に示す時間－圧力プロファイルより算出される圧縮停滞時間 (Dwell time) を用いて評価されることが多いが、粉体の圧縮成形には、圧縮される時間のみではなく、その際に粉体にかかる圧力も錠剤特性に影響する重要なパラメータと考えられる。そこで著者は、粉体の圧縮成形中の時間、圧力の錠剤特性への影響を評価するため、時間－圧力プロファイル中のプロファイル下面積 (Area Under the Curve; AUC) に着目した。

Table 6 に示す打錠条件で打錠した際の打錠機 A, B の AUC を各圧縮成形過程で比較した結果を Figure 19 に示す。Figure 19 には、予圧、本圧過程の AUC、及びそれらの合計を示す。両者を比較すると、打錠機 A における AUC が打錠機 B に比べ大きいことが確認された。これは、Figure 17 の時間－圧力プロファイルに示されるように、打錠機 B と比較して打錠機 A の予圧、本圧過程における圧縮に要する時間が長く、圧縮成形中に顆粒にかかる圧力が大きく、これらの違いが AUC に反映されているためと考えられた。また、打錠機 A, B の AUC の差は予圧過程に比べ本圧過程の方が大きいことが推測された。以降の評価では、圧縮成形全体の AUC を表す予圧、本圧過程の合計の AUC (AUC_{Total}) を用いることとした。

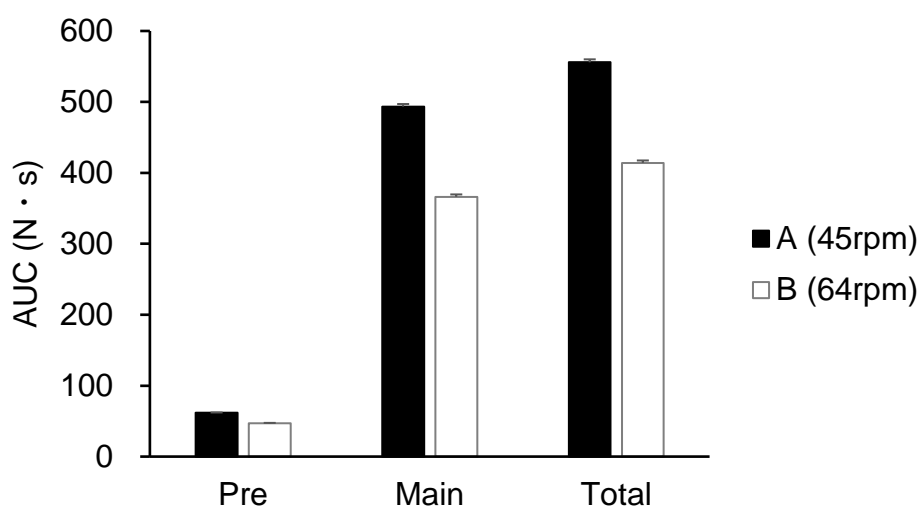


Figure 19 AUC in each phase. Black bar, AUC in rotary tablet press A; white bar, AUC in rotary tablet press B

第 2 項 打錠条件と AUC_{Total} の関係性

前項より，時間－圧力プロファイルより算出される AUC が打錠機 A, B の圧縮成形性の違いを表す指標として用いることができることが示された。そこで，打錠条件 (予圧，本圧，回転速度) を変化させ，これらが AUC_{Total} に与える影響について評価した。

様々な打錠条件で打錠した際の AUC_{Total} と錠剤特性の関係性を評価するため Table 7 に示す実験計画法の 1 つである中心複合計画 (Central Composite Design; CCD) の分割表に基づいて打錠条件を設定した。各パラメータの条件幅を Table 8 に示す。分割表に従い打錠した結果，及び打錠結果に基づき算出した AUC_{Total} を Table 9 に示す。通常，予圧，本圧は，上杵と下杵の杵先間隔を調整することにより目的の打圧に設定するが，臼に充填される顆粒状態等により，打圧がばらつくこともあることが知られている。本評価においても，Table 8 に示す条件を目標として打錠し，若干のばらつきが確認されたが，目的の打錠条件に応じた打錠ができることが確認された。

Table 7 Arrangement of the CCD for the three independent variables

Run No.	Variable levels		
	Pre-compaction force (x_1)	Main compaction force (x_2)	Rotation speed (x_3)
1	-1	-1	-1
2	+1	-1	-1
3	-1	+1	-1
4	+1	+1	-1
5	-1	-1	+1
6	+1	-1	+1
7	-1	+1	+1
8	+1	+1	+1
9	-1	0	0
10	+1	0	0
11	0	-1	0
12	0	+1	0
13	0	0	-1
14	0	0	+1
15	0	0	0
16	0	0	0
17	0	0	0
18	0	0	0
19	0	0	0
20	0	0	0

Table 8 Independent variables and their levels for the central composite design

Variable	Symbol	Coded variable levels		
		-1	0	1
Pre-compaction force (kN)	x_1	1.5	2.5	3.5
Main compaction force (kN)	x_2	13	18	23
Rotation speed (rpm)	x_3	10	30	50

Table 9 Experimental value designed by the CCD and the response, i.e., AUC_{Total}

Run No.	Variable levels			Response
	x_1	x_2	x_3	y
	Pre-compaction force (kN)	Main compaction force (kN)	Rotation speed (rpm)	AUC_{Total} (N · s)
1	1.6	12.8	10	2459
2	3.4	13.1	10	2750
3	1.6	24.1	10	4700
4	3.4	23.9	10	4885
5	1.7	13.1	50	398
6	3.4	12.9	50	414
7	1.7	22.4	50	692
8	3.6	23.6	50	766
9	1.6	17.9	30	1095
10	3.5	17.7	30	1161
11	2.7	13.3	30	879
12	2.7	22.8	30	1439
13	2.5	18.3	10	3684
14	2.7	18.6	50	558
15	2.4	17.6	30	1104
16	2.4	18.0	30	1124
17	2.4	17.6	30	1101
18	2.5	18.2	30	1153
19	2.5	18.4	30	1162
20	2.5	18.5	30	1166

打錠条件と AUC_{Total} の関係性を評価するため、各パラメータと AUC_{Total} をプロットした結果を Figure 20 に示す。その結果、予圧と AUC_{Total} には関係性が認められない一方、本圧においては、本圧の上昇に伴い AUC_{Total} が上昇する傾向を示し、 AUC_{Total} に影響を与えるパラメータであると考えられた。回転速度の上昇に伴い AUC_{Total} が低下する傾向を示し、回転速度は AUC_{Total} に影響を与えるパラメータであることが確認された。特に本圧と AUC_{Total} のプロットにおいては、関係性が AUC_{Total} の値によりグループ化されている傾向が確認された。そのため、回転速度の条件違いに色分けし、関係性を再評価した。結果を Figure 21 に示す。回転速度の条件ごとに直線関係があることが示され、その傾きは回転速度により異なることが確認された。これより、回転速度により本圧を変えた時の AUC_{Total} の変化の程度が異なり、回転速度が小さいほどその程度は大きくなることが示された。Table 9 の結果を用いて重回帰分析を行った結果、Table 10 に示すように、本圧 (x_2)、及び回転速度 (x_3) が $p < 0.05$ を示し、 AUC_{Total} に対して有意に影響するパラメータであることが示された。また、本圧と回転速度の相互作用 (x_2x_3) についても $p < 0.05$ を示し、 AUC_{Total} に対して有意に影響することが確認され、Figure 20, Figure 21 の評価と一致する結果であった。

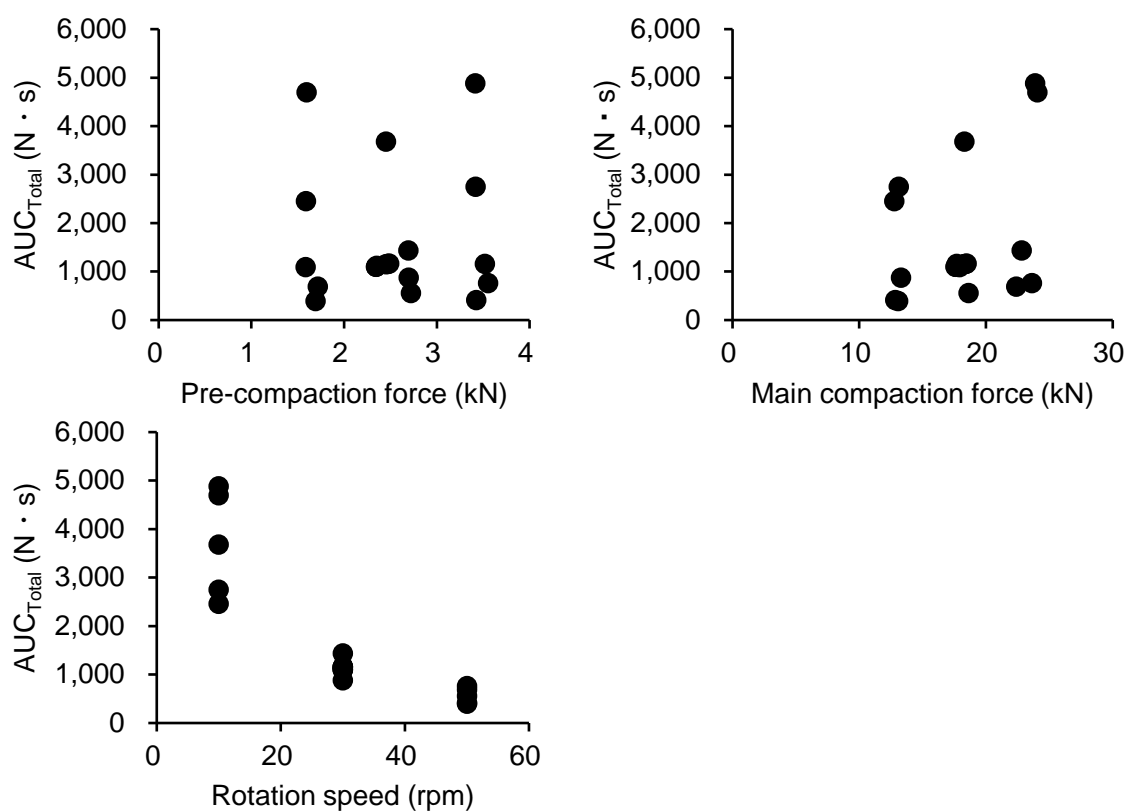


Figure 20 Relationships between input parameters, i.e., pre-compaction force, main compaction force and rotation speed, and AUC_{Total}

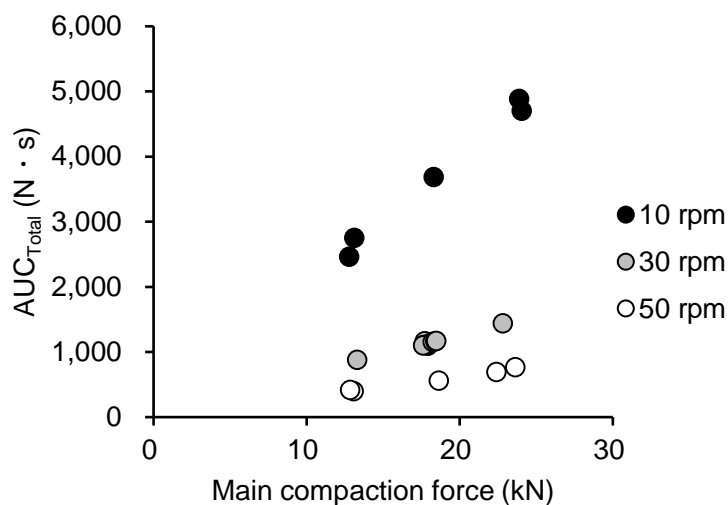


Figure 21 Relationships between main compaction force and AUC_{Total}. Black circles, 10 rpm; gray circles, 30 rpm; white circles, 50 rpm

Table 10 Analysis of variance of the AUC_{Total} for the created model. x_1 , x_2 and x_3 indicate pre-compaction force, main compaction force and rotation speed, respectively

Term		Sum of Squares	Df	Mean Square	F-value	p-value
Main effect	x_1	86097	1	86097	0.243	0.630
	x_2	3152479	1	3152479	8.909	0.011
	x_3	23600880	1	23600880	66.695	0.000
Interaction	x_1x_2	3365	1	3365	0.010	0.924
	x_1x_3	39	1	39	0.000	0.992
	x_2x_3	1692272	1	1692272	4.782	0.048
Error		4600215	13	353863		
Total sum of squares		34535760	19	1817672		

以上より, AUC_{Total}には本圧,及び回転速度が主に影響することが示された。本圧は圧縮成形時の顆粒への圧力に最も影響し,回転速度は圧縮成形時間に影響を与えるパラメータであり,圧縮成形における錠剤特性を特徴付ける重要なパラメータであることが示された。

第3項 打錠プロセスと錠剤特性の関係性

次に Table 9 に示す打錠結果を基に AUC_{Total} と錠剤特性の関係を評価した。錠剤硬度と厚みには関係性があることが一般に知られている。実際、Figure 22 に示すように本検討においても両者に相関が確認された。そのため、以降は錠剤特性として錠剤硬度を代表値として選択し、評価を行った。

Figure 23 より、 AUC_{Total} が大きくなるに従い、錠剤硬度は大きくなる傾向が確認された。すなわち、圧縮成形が大きいほど、錠剤強度は大きくなる傾向があることを示している。しかし、 AUC_{Total} と錠剤硬度の関係性には、ばらつきが大きい傾向が観察され、特に AUC_{Total} が $2500 \text{ N} \cdot \text{s}$ 付近において乖離する傾向にあることが確認された。

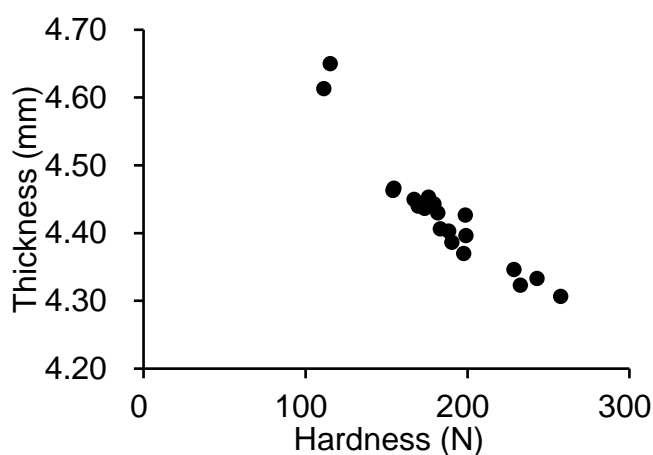


Figure 22 Relationship between hardness and thickness

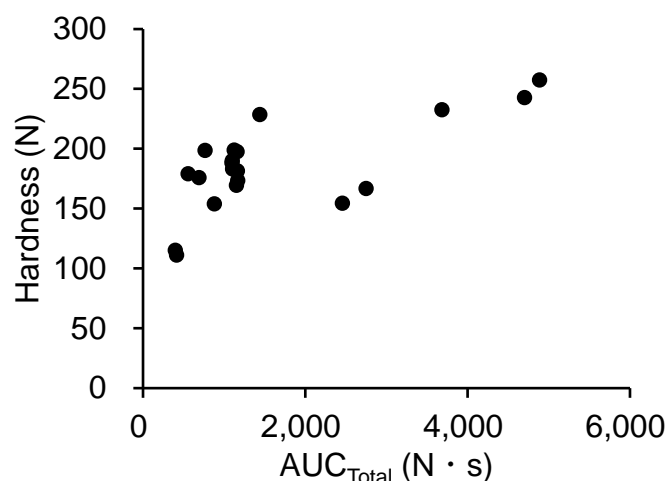


Figure 23 Relationships between AUC_{Total} and hardness based on the compacted results on various conditions

本解析を行うにあたり，これらのデータのばらつきの要因を明確にすることを試みた。そのために，Table 8 に示す予圧，本圧，回転速度の各パラメータの条件ごとにプロットを分けて考察を行った。

Figure 24 には，予圧，本圧，回転速度それぞれの条件ごとのプロットを示す。予圧条件ごとのプロットでは， AUC_{Total} と錠剤硬度の関係性は予圧条件に関わらずプロットされており，予圧の影響は低いと考えられた。一方，本圧条件ごとのプロットでは，本圧が高い条件ほど，錠剤硬度は上昇する傾向が確認され，錠剤硬度のばらつきの要因の 1 つであると考えられた。回転速度条件ごとのプロットでは，回転速度の条件により， AUC_{Total} の値の範囲が分かれており，それぞれの回転速度で AUC_{Total} と錠剤硬度に直線関係があることが確認された。さらに AUC_{Total} の変化の大きさは回転速度が小さいほど大きくなる傾向にあることが示された。これは，回転速度の条件によって，圧縮成形時の圧力変化に伴う AUC_{Total} の変化の程度が異なるためと考えられた。

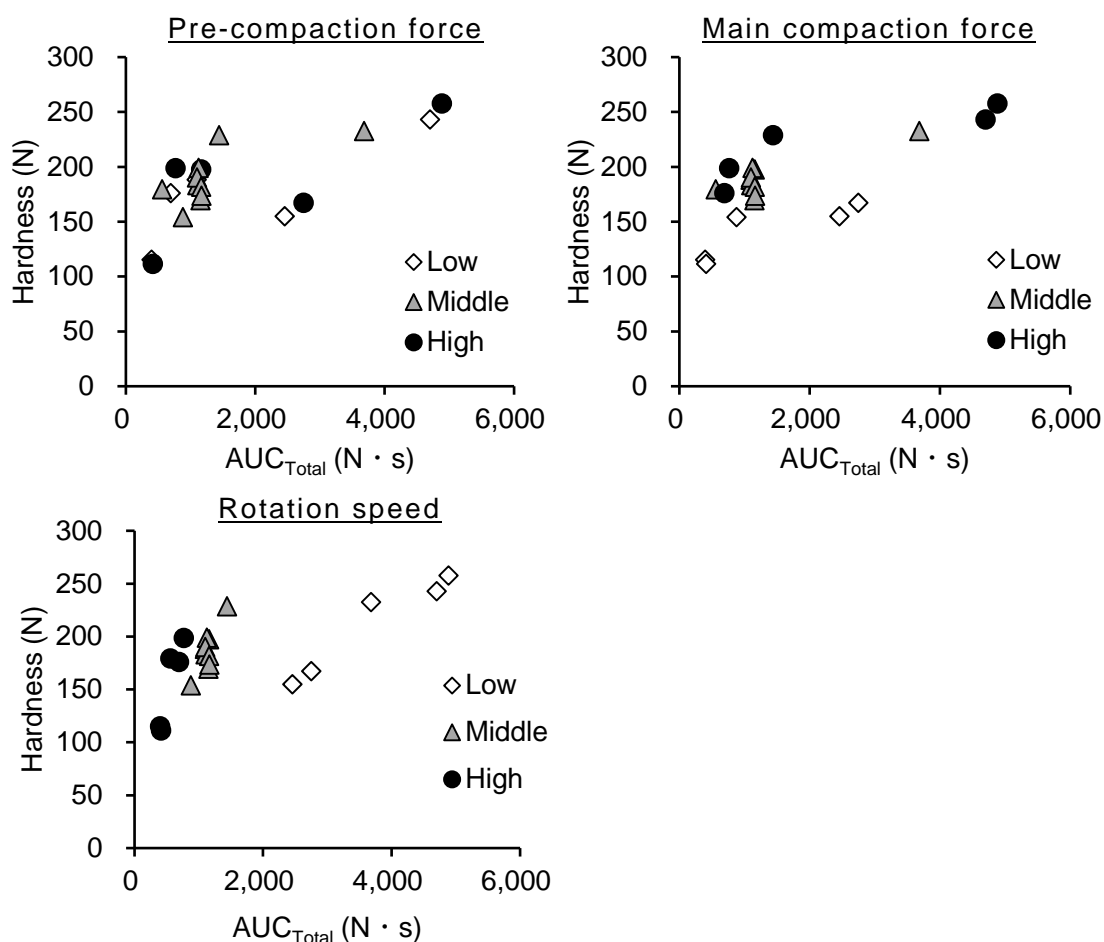


Figure 24 Relationships between AUC_{Total} and hardness. Relationships were plotted depending on the compaction conditions, i.e., low, middle and high. White diamonds, conditions at lower values; gray triangles, conditions at middle values; black circles, conditions at higher values

AUC_{Total} は、Figure 25 に示す通り時間－圧力プロファイルの予圧、本圧過程におけるプロファイル下面積を示す。AUC_{Total} に影響を与える因子として、予圧、本圧過程における圧縮時間 (Compaction time)、及び圧力が挙げられる。圧縮時間は、回転速度によって決まり、これまでの検討より回転速度が同じならば一定の時間で圧縮成形が行われることが確認されている。一方、圧力については、臼内の顆粒状態により圧密のされ方は異なり、顆粒にかかる圧力は変わると考えられる。第 1 章では、回転速度の変化による圧縮速度の違いが臼内の顆粒の再配列に影響すると考えられた。回転速度が 10 rpm のように圧縮速度が遅い条件では、臼内での顆粒の再配列は進みやすく、顆粒間空隙が小さく、より密な顆粒状態から圧縮成形が行われると考えられた。そのため、臼内の顆粒は圧密化されやすい状態となり、顆粒にかかる圧力も大きくなり、その結果、AUC_{Total} は大きくなると考えられた。さらに 10 rpm のように顆粒の再配列が進みやすい条件においては、顆粒にかかる圧力は顆粒の圧密化に主に使われ、本

圧の変化による AUC_{Total} の変化の程度も大きくなりやすいと推測された。そのため、 AUC_{Total} にも、圧縮時間、圧力のほかに、顆粒の再配列の状態も影響している可能性が考えられた。

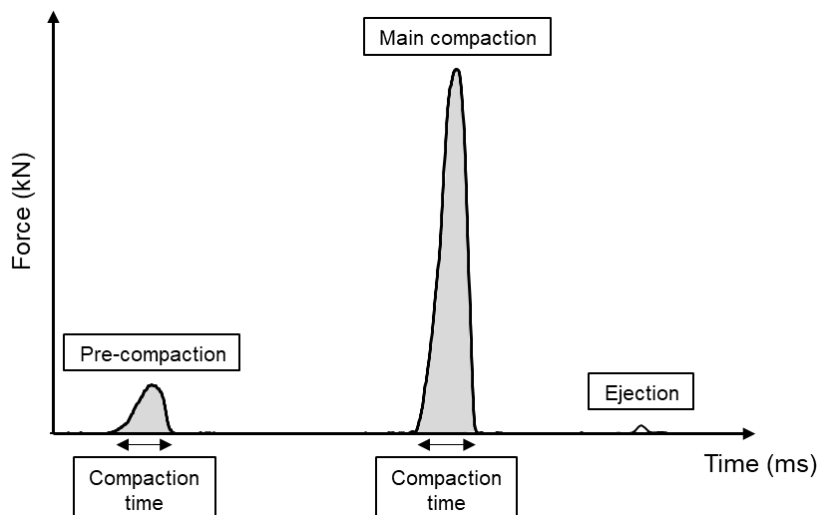


Figure 25 Outline of force versus time plot

以上より、 AUC_{Total} と錠剤特性には関係性が認められるもののばらつきが見られ、その要因として本圧の違いによる影響に加え、回転速度の違いによる顆粒の再配列状態が影響している可能性が考えられた。第 1 章では、顆粒の再配列を表す指標として緩和時間を用いた。これら打錠条件、圧縮成形を表す AUC_{Total} と緩和時間、及び錠剤特性の関係性を Figure 26 にまとめた。予圧、本圧、回転速度の打錠条件に対して圧縮成形は AUC_{Total} と緩和時間の中間因子で表すことができると考えられた。 AUC_{Total} には、主に本圧、回転速度が影響し、緩和時間には回転速度が影響する。これら中間因子が錠剤特性に影響し、さらに、緩和時間は錠剤特性と関係性がある一方、 AUC_{Total} にも影響を与えると考えられた。

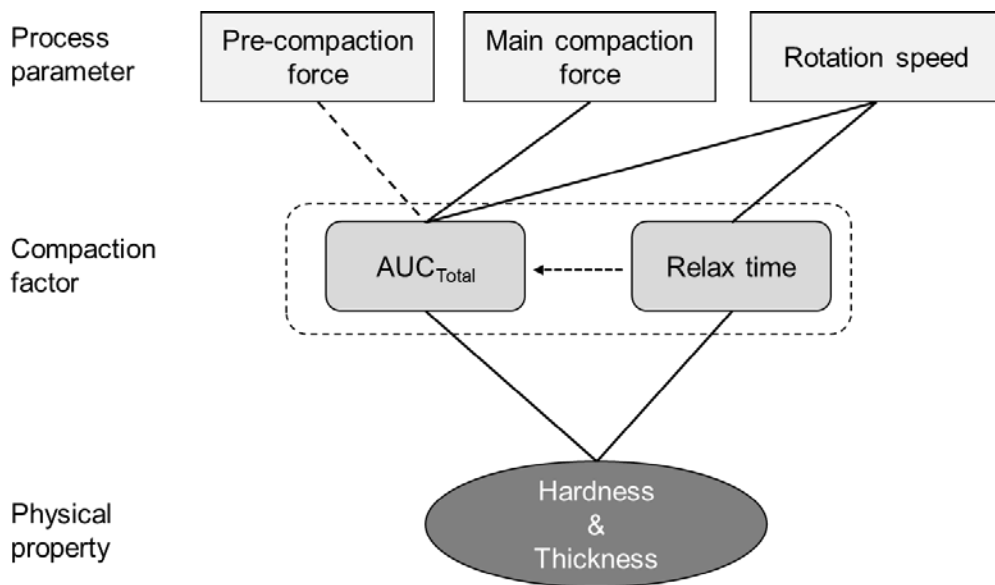


Figure 26 Outline of the relationships among process parameters, compaction factors and tablet physical properties

第 4 節 新規指標を用いた最適打錠条件の予測

前節では、打錠プロセスと錠剤特性の関係性について考察を行い、打錠条件、 AUC_{Total} と緩和時間の圧縮成形中の中間因子、及び錠剤特性の関係性を整理した。その結果、打錠条件から決定される様々な圧縮成形要因が複雑に変化し、得られる錠剤特性を決定していることが明らかとなった。本研究では、できるだけ簡便に打錠条件から錠剤特性を推定できる因子、指標を示すことが目標である。Figure 27 に示すように、 AUC_{Total} と緩和時間の中間因子を1つの因子にまとめることにより、打錠条件と圧縮成形、及び錠剤特性の関係性を簡便に表すことができ、1つにまとめた因子を指標として、目的の錠剤特性を得るための打錠条件を予測することができると期待された。

本節では、変更後の打錠機 (打錠機 B) において、変更前の打錠機 (打錠機 A) で得られた目的の錠剤特性を得るための打錠条件 (予圧、本圧、回転速度) を予測するモデルを構築し、最適打錠条件の予測を試みた。

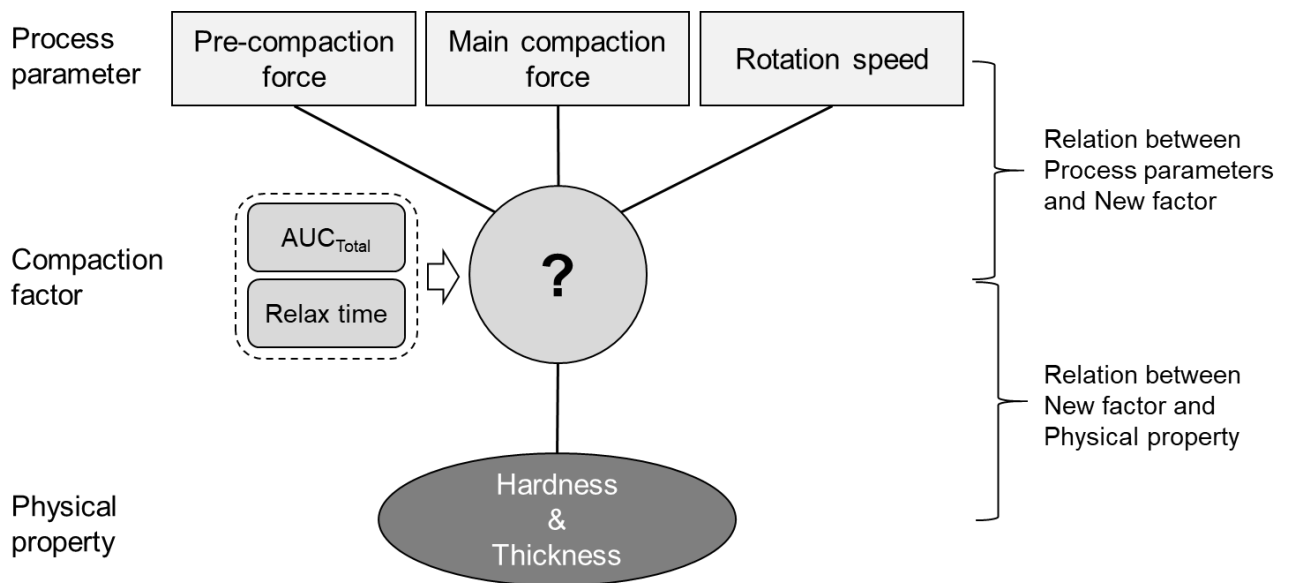


Figure 27 Outline of the relationships among process parameters, new compaction factor and tablet physical properties

第 1 項 新規指標 F_{bar}

これまでの検討に基づいて、時間－圧力プロファイルに着目し、圧縮成形に関わる AUC_{Total} と緩和時間を反映した新規指標を算出した。Figure 28 に示す時間－圧力プロファイルにおいて、顆粒にかかる力 (AUC_{Total})、及び緩和時間が錠剤特性には重要であるが、予圧－本圧間の緩和時間のみでなく、本圧－錠剤排出間の緩和時間についても錠剤特性に影響する可能性があることが報告されている⁴³⁻⁴⁵⁾。そこで、顆粒にかかる力 (AUC_{Total}) と予圧－本圧間、本圧－錠剤排出間の緩和時間を加味した圧縮成形に要した時間 (Total compaction time) を用い、新規指標である F_{bar} を算出した。 F_{bar} の算出式を式 (1) に示す。 F_{bar} は、圧縮時間を考慮に入れた AUC_{Total} であり、圧縮成形全体に要した力の平均値を表す。

$$F_{bar} (N) = \frac{AUC_{Total} (N \cdot s)}{(Compaction\ time/1000) (s)} \quad (1)$$

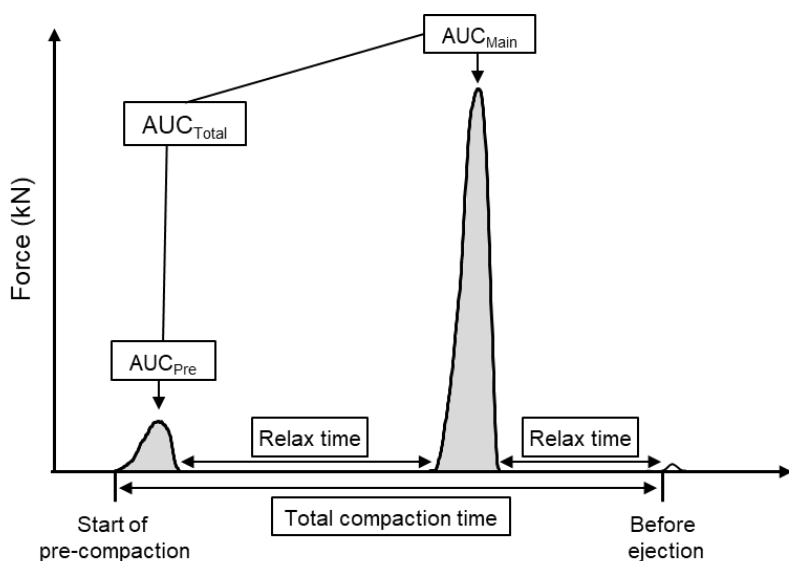


Figure 28 Outline of AUC_{Total} and compaction time

第 2 項 F_{bar} と錠剤特性の関係性

Table 9 に示した打錠結果を用いて F_{bar} を算出し、錠剤特性との関係性を評価した。 F_{bar} の算出結果を Table 11 に、錠剤特性 (硬度) との関係性を Figure 29 にそれぞれ示す。 F_{bar} と錠剤硬度は直線関係で表され、 F_{bar} の上昇に伴い硬度も上昇することが確認され、さらに AUC_{Total} と錠剤硬度との関係において観察されたばらつきは低減された。これより、圧縮成形には AUC_{Total} のみでなく、緩和時間などの圧縮成形中の時間の因子も錠剤特性に影響を与える因子として重要であると考えられた。以上より、圧縮成形性を F_{bar} を指標として表すことができると考えられた。

Table 11 Experimental value designed by the CCD and the response, i.e.,

Run No.	Variable levels			Response
	x_1	x_2	x_3	y
	Pre-compaction force (kN)	Main compaction force (kN)	Rotation speed (rpm)	F_{bar} (N)
1	1.6	12.8	10	1054
2	3.4	13.1	10	1166
3	1.6	24.1	10	2016
4	3.4	23.9	10	2072
5	1.7	13.1	50	846
6	3.4	12.9	50	865
7	1.7	22.4	50	1476
8	3.6	23.6	50	1598
9	1.6	17.9	30	1399
10	3.5	17.7	30	1456
11	2.7	13.3	30	1110
12	2.7	22.8	30	1825
13	2.5	18.3	10	1570
14	2.7	18.6	50	1159
15	2.4	17.6	30	1397
16	2.4	18.0	30	1424
17	2.4	17.6	30	1392
18	2.5	18.2	30	1461
19	2.5	18.4	30	1471
20	2.5	18.5	30	1473

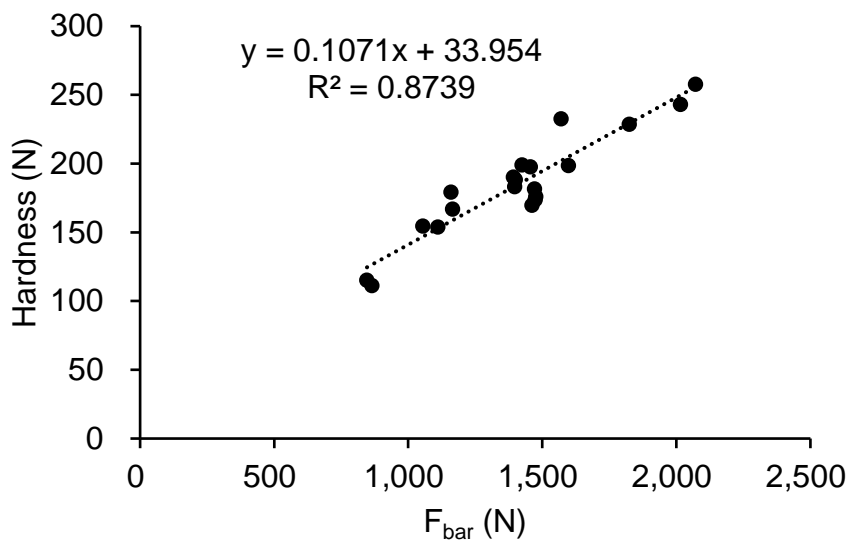


Figure 29 Relationships between F_{bar} and hardness

第3項 F_{bar}と打錠条件の予測モデルの構築

Table 11に示した各条件における打錠結果とF_{bar}の算出結果に基づき重回帰分析を実施した。なお、重回帰分析は、重回帰式に基づきF_{bar}を予測するため、説明変量(予圧, 本圧, 回転速度)の相互作用, 二乗項を含めて実施した。重回帰分析における説明変量の検定結果をTable 12に示す。その結果, 予圧(x_1), 本圧(x_2), 及び回転速度(x_3)が $p < 0.05$ を示し, F_{bar}に対して有意に影響することが確認された。また, 本圧と回転速度の相互作用(x_2x_3), 及び回転速度の二乗項(x_3^2)が $p < 0.05$ を示し, F_{bar}に対して有意に影響することが確認された。

Table 12 Analysis of variance of the F_{bar} for the created model. x_1, x_2 and x_3 indicate pre-compaction force, main compaction force and rotation speed, respectively

Term		Sum of Squares	Df	Mean Square	F-value	p-value
Main effect	x_1	7933	1	7933	19.157	0.001
	x_2	1519721	1	1519721	3669.987	0.000
	x_3	313926	1	313926	758.103	0.000
Interaction	x_1x_2	64	1	64	0.156	0.702
	x_1x_3	1360	1	1360	3.284	0.100
	x_2x_3	14027	1	14027	33.875	0.000
Squared term	x_1^2	117	1	117	0.282	0.607
	x_2^2	1629	1	1629	3.933	0.076
	x_3^2	27972	1	27972	67.549	0.000
Error		4141	10	414		
Total sum of squares		2010571	19	105820		

重回帰分析の結果を基に打錠条件の予測モデルを構築するために, 重回帰式を算出した。得られた重回帰式を式(2)に示す。

$$\begin{aligned}
 y_{F_{bar}} \text{ (N)} \\
 = & 1445.824 + 30.789x_1 + 75.811x_2 - 9.001x_3 + 3.460x_1^2 + 13.830x_2^2 \\
 & - 53.537x_3^2 - 1.524x_1x_2 - 7.155x_1x_3 - 22.517x_2x_3 \quad (2)
 \end{aligned}$$

重回帰式の決定係数 R^2 は 0.998 であり，予測モデルとして良好な予測精度を示すと考えられた。

重回帰式(2)に基づき，打錠条件と F_{bar} の応答曲面を作成した。結果を Figure 30 に示す。応答曲面は，これまでの評価において F_{bar} の構成因子である $\text{AUC}_{\text{Total}}$ と圧縮時間に影響すると考えられた本圧，回転速度と F_{bar} との関係性を示し，予圧は打錠機 A の打錠条件と同等の 2.4 kN に固定した。

本圧が大きく，回転速度が小さいほど F_{bar} は大きくなる傾向が確認された。これは，本圧が大きく，回転速度が小さいほど臼内の顆粒の再配列が進み，圧縮成形中の顆粒にかかる圧力がより大きくなり，結果として $\text{AUC}_{\text{Total}}$ が大きくなるためと考えられ，これまでの評価と一致する結果であった。

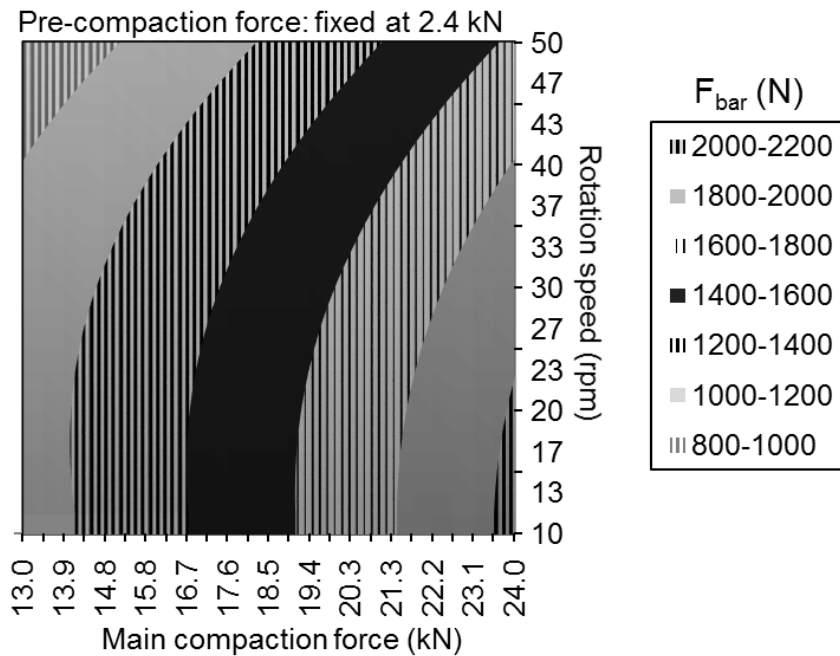


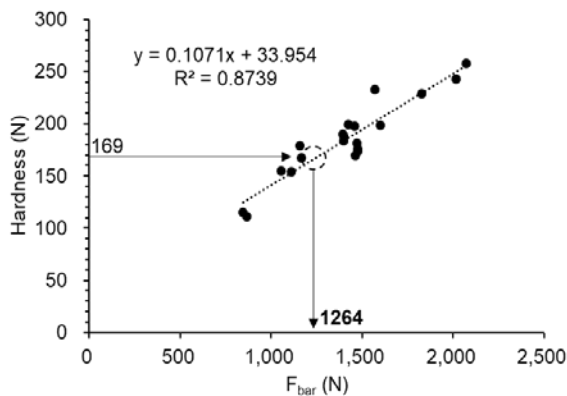
Figure 30 Response surface plot described by the model, showing the effects of the main compaction force and rotation speed on the F_{bar} . Pre-compaction force was fixed at 2.4 kN

第 4 項 最適打錠条件の予測

これまでに評価した F_{bar} と錠剤特性の関係式 (Figure 29) と F_{bar} と打錠条件との応答曲面 (Figure 30) を基に打錠機 A の中心打錠条件における錠剤特性と同等の錠剤を得るため、打錠機 B における最適打錠条件の予測を試みた。

打錠条件の予測までの概要を Figure 31 にまとめた。まず、 F_{bar} と錠剤硬度の関係式に基づき、打錠機 A の中心打錠条件における錠剤硬度 169 N を示す時の F_{bar} を算出した。その結果、打錠機 B で 169 N 相当の錠剤硬度を得るためには、約 1264 N の F_{bar} 値を目標として打錠条件を予測する必要があると考えられた。

1. Calculate F_{bar} when hardness indicates target



2. Predict main compaction force and rotation speed when F_{bar} indicates 1264 N.

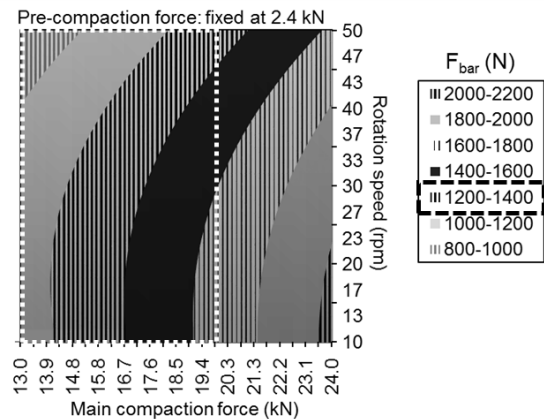


Figure 31 Procedure to calculate target F_{bar} value and predict compaction conditions

次に、前項で構築した応答曲面に基づき、 F_{bar} が 1264 N 付近を示す領域における打錠条件を予測した。 F_{bar} が 1264 N 付近を示す領域を拡大した応答曲面を Figure 32 に示す。Figure 32 では、 F_{bar} が 1264 N 付近の領域を色を分けて示す。応答曲面より、1250~1300 N の領域における本圧、回転速度の組み合わせで打錠することにより、 F_{bar} は 1264 N に近い値を示し、目標の錠剤特性が得られると考えられた。そのため、1250~1300 N の領域から 4 条件選択し、打錠を行い、得られる F_{bar} 、及び錠剤特性を確認することとした。

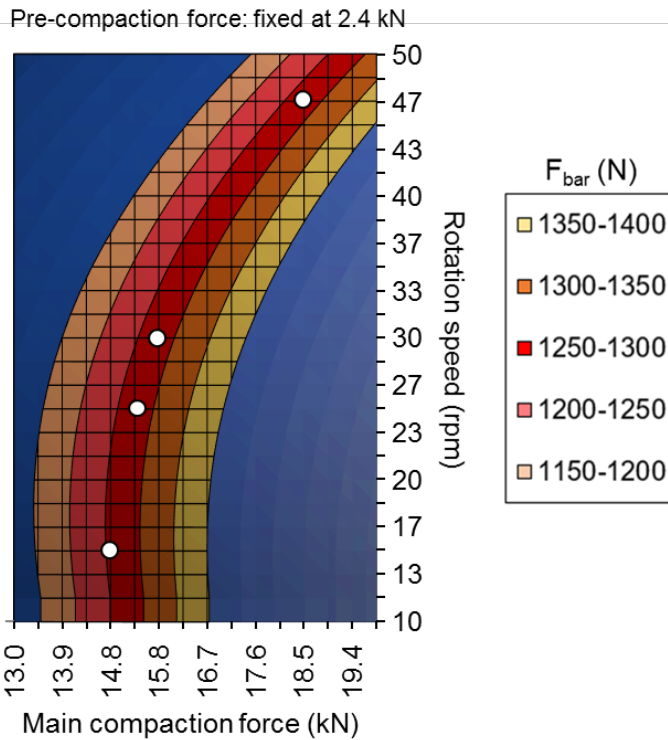


Figure 32 Response surface plot focusing on the area indicated by F_{bar} around the target value (1264 N). Pre-compaction force was fixed at 2.4 kN. White circles show the predicted compaction conditions based on the response surface plot

選択した予測条件の詳細を Table 13 に示す。本圧，回転速度の組み合わせは異なるが， F_{bar} の予測値はターゲットである 1264 N に近い値を示し，この予測条件で打錠することにより，目的の錠剤特性と同等のものが打錠機 B において得られると期待された。

Table 13 Summary of predicted compaction conditions when F_{bar} is around the target value (1264 N) based on the response surface plot

No.	Pre-compaction force (kN)	Main compaction force (kN)	Rotation speed (rpm)	Predicted F_{bar} (N)
1	2.4	14.8	15	1255
2	2.4	15.4	25	1274
3	2.4	15.8	30	1270
4	2.4	18.5	47	1242

第 5 項 予測条件の検証

前項で予測した打錠条件で打錠した結果を Table 14, 及び Figure 33 に示す。Table 14 より, 打錠結果は, Table 13 に示す予測条件より若干のばらつきはあるものの, F_{bar} はターゲットである 1264 N に近い値を示し, 良好な結果が得られた。しかし, 錠剤特性を比較した結果, Figure 33 に示すように打錠機 B の予測打錠条件の錠剤厚み, 硬度はターゲットである打錠機 A の錠剤特性から大きく乖離する結果が得られた。いずれの予測打錠条件もターゲットに比べ錠剤厚みが薄く, 硬度が高い値を示した。解離の原因を考察するため, まずターゲットである打錠機 A の中心条件で打錠を実施し, 錠剤特性の再現性を確認した。結果を Table 15, Figure 34, 及び Figure 35 に示す。その結果, Figure 34 に示す時間-圧力プロファイルは, Retest の方が若干低い打圧を示したものの, 大きな違いは確認されなかった。一方で, Figure 35 に示す錠剤特性では, Retest の方が Original に比べ錠剤厚みが薄く, 硬度が高い値を示し, 錠剤強度がより大きい錠剤が成形されていることが確認された。この違いの原因として, 打錠用顆粒の経時的変化が影響している可能性が考えられた。本評価は, 同じ打錠用顆粒を用いて実施しているが, Original の打錠から Retest まで約 1 年半の期間が開いている。その間に打錠用顆粒が吸湿した可能性が考えられた。過去の報告において, 顆粒の水分が, 錠剤硬度に影響する傾向が示されており⁴⁶⁻⁵⁶⁾, 本評価においても打錠用顆粒の水分の上昇により, 得られる錠剤特性に違いが表れたと推測された。なお, 本評価で行った Original の打錠, 及び Table 9 に示す打錠は同時期に実施しており, 打錠用顆粒の経時的変化の予測モデル構築等への影響はない。以上より, 本評価における予測打錠条件で得られた錠剤特性との比較に用いる打錠機 A におけるターゲットの錠剤特性は Retest の結果を用いることとした。

Table 14 Compaction results based on the predicted conditions

No.	Rotary tablet press	Actual compaction conditions			Output			Percentage of F_{bar} to the target F_{bar} (%)	
		Pre-compaction force (kN)	Main compaction force (kN)	Rotation speed (rpm)	Thickness (mm)	Hardness (N)	F_{bar} (N)		
Target	A	2.4	18.3	45	4.46	169	—	—	
Prediction results	1	B	2.2	14.7	15	4.35	218	1231	97
	2	B	2.4	15.3	15	4.32	223	1290	102
	3	B	2.4	15.8	25	4.36	201	1345	106
	4	B	2.4	15.4	30	4.37	192	1223	97
	5	B	2.4	17.8	47	4.38	196	1123	89
	6	B	2.4	18.7	47	4.37	211	1189	94

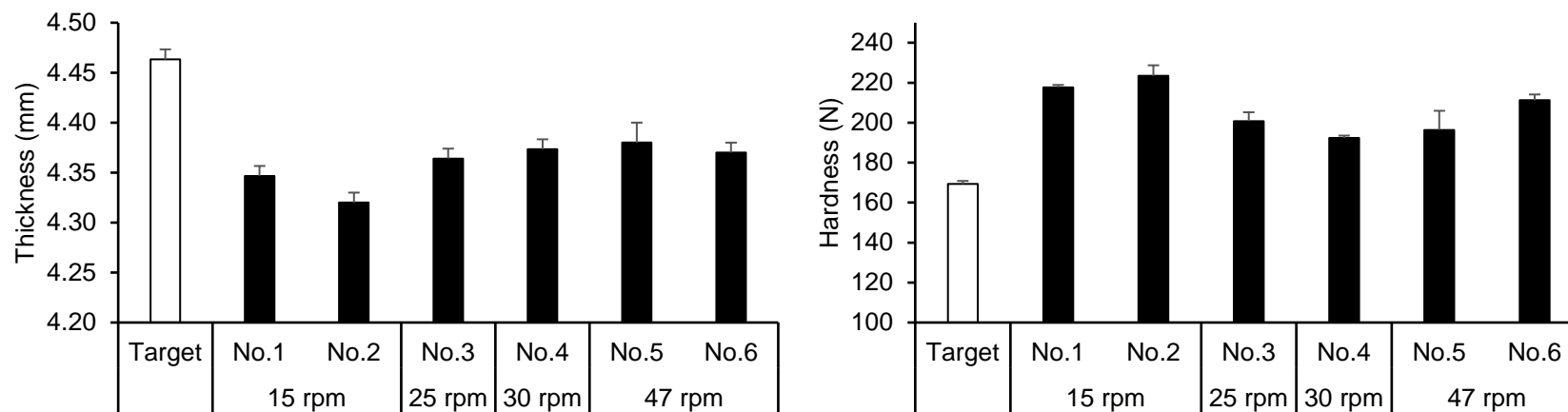


Figure 33 Physical properties of tablets, i.e., thickness and hardness. Comparison of the physical properties between the target compaction conditions on rotary tablet press A and the predicted compaction conditions on rotary tablet press B

Table 15 Retest result at target compaction condition on rotary tablet press A

	Rotary tablet press	Pre-punch separation (mm)	Main punch separation (mm)	Pre-compaction force (kN)	Main compaction force (kN)	Rotation speed (rpm)	Thickness (mm)	Hardness (N)
Target (Original)	A	3.4	1.3	2.4	18.3	45	4.46	169
Target (Retest)	A	3.4	1.3	2.3	17.3	45	4.39	195

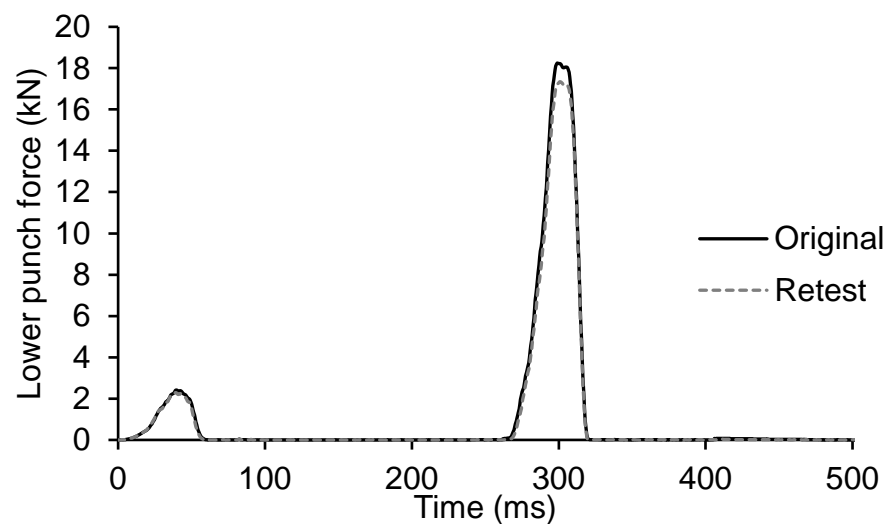


Figure 34 Lower punch force versus time plots. Solid line, original result; dashed line, retest result

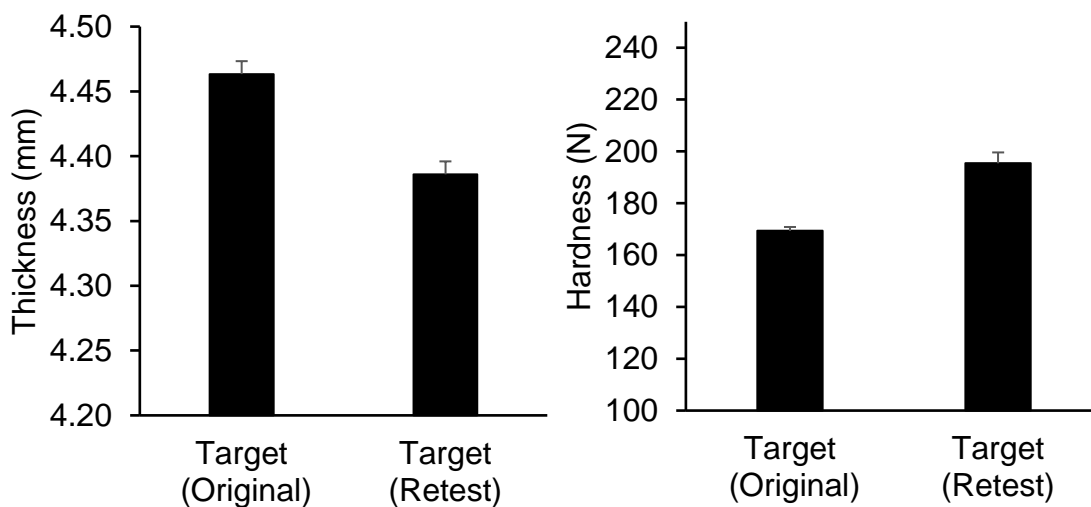


Figure 35 Physical properties of tablets, i.e., thickness and hardness. Comparison of the physical properties between the original target result and the retest target result on rotary tablet press A

Retest の錠剤特性と比較した結果を Figure 36 に示す。その結果、いずれの予測条件においてもターゲットに近い錠剤特性が得られており、特に回転速度が 25 rpm, 30 rpm の予測条件においては、ターゲットとほぼ同等の厚み、硬度を示すことが確認された。一方、15 rpm, 及び 47 rpm の一部の条件では、ターゲットの錠剤特性に比べ若干厚みが薄く、硬度が高い傾向を示すことが確認された。回転速度が 15 rpm, 47 rpm の条件は、本評価で構築した予測モデル領域 (10 rpm~50 rpm) の境界に近い条件であるため、25 rpm, 30 rpm の条件に比べ打錠条件—Fbar—錠剤特性の関係性においてばらつきが表れやすく、結果として若干の乖離が見られたと推測された。

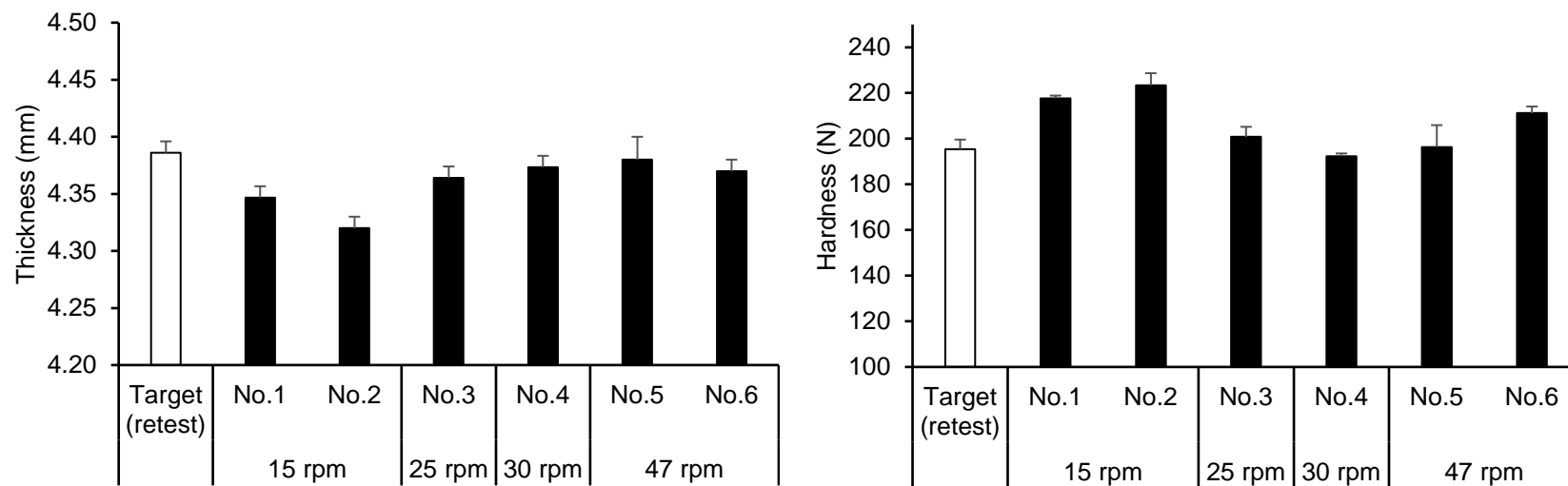


Figure 36 Physical properties of tablets, i.e., thickness and hardness. Comparison of the physical properties between the retest target compaction conditions on rotary tablet press A and the predicted compaction conditions on rotary tablet press B

Table 14 の打錠結果 (予圧, 本圧, 回転速度) を用いて重回帰式(2)に基づき予測した F_{bar} と実際に得られた F_{bar} の値を比較した結果を Figure 37 に示す。その結果, いずれの条件においても F_{bar} の予測値は実測値に近い値を示し, 予測値と実測値の誤差は最大約 70 N であり, F_{bar} の値に対して誤差は小さいことが確認された。以上より, 本評価で構築した F_{bar} と打錠条件の予測モデルの予測精度は良好であることが示された。

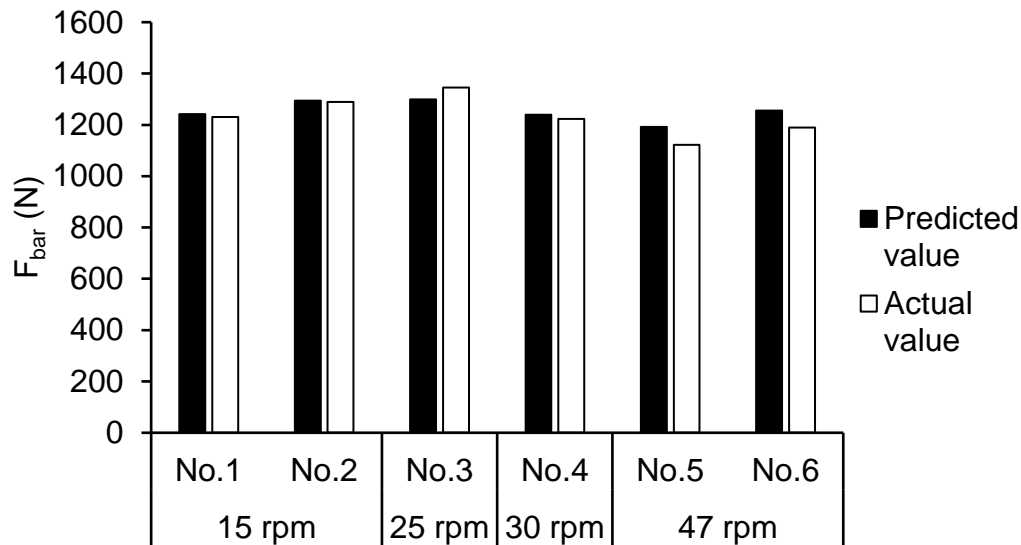


Figure 37 Comparison of predicted F_{bar} and actual F_{bar} . Black bar, predicted value; white bar, actual value.

第 6 項 予測モデルの簡略化に関する考察

本節では, AUC_{Total} と圧縮時間を考慮した F_{bar} を指標とした打錠条件の予測モデルの構築を行った。本項では, 予測モデル構築の簡略化を目的として, モデルに用いる指標をよりシンプルな AUC_{Total} のみにした場合の予測精度を評価した。

第 3 項の手順と同様に Table 9 に示した打錠結果と AUC_{Total} の結果に基づき重回帰分析を行い, 重回帰式を算出した。得られた重回帰式を式 (3) に示す。

$$\begin{aligned}
 & y_{AUC_{\text{Total}}} \text{ (N} \cdot \text{s)} \\
 & = 1151.312 + 64.305x_1 + 105.647x_2 - 76.949x_3 + 3.131x_1^2 + 5.465x_2^2 \\
 & \quad + 495.046x_3^2 - 2.839x_1x_2 - 25.175x_1x_3 - 229.445x_2x_3 \quad (3)
 \end{aligned}$$

重回帰式の決定係数 R^2 は 0.996 であり，予測モデルとして良好な予測精度が期待された。

打錠機 A の中心打錠条件における AUC_{Total} は $556 \text{ N} \cdot \text{s}$ であり，打錠機 B におけるその値付近の応答曲面を Figure 38 に示す。なお，応答曲面は予圧を打錠機 A の打錠条件と同等の 2.4 kN に固定した。Figure 38 より， $550 \sim 575 \text{ N} \cdot \text{s}$ の領域をとる本圧，回転速度の打錠条件を予測した。選択した予測条件の詳細を Table 16 に示す。

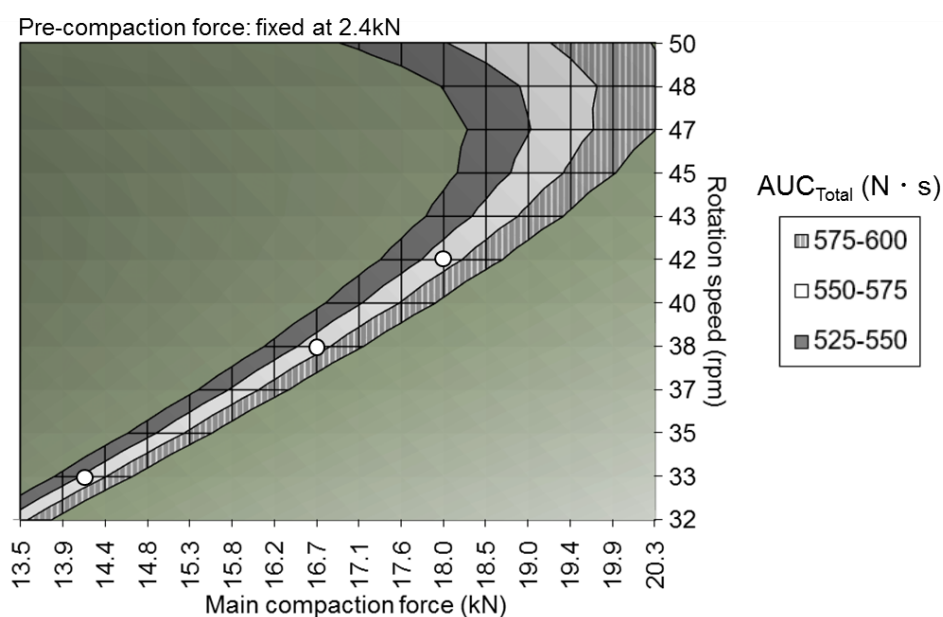


Figure 38 Response surface plot focusing on the area indicated by AUC_{Total} around the target value ($556 \text{ N} \cdot \text{s}$). Pre-compaction force was fixed at 2.4 kN . White circles show the predicted compaction conditions based on the response surface plot

Table 16 Summary of predicted compaction conditions when AUC_{Total} is around the target value ($556 \text{ N} \cdot \text{s}$) based on the response surface plot

No.	Pre-compaction force (kN)	Main compaction force (kN)	Rotation speed (rpm)	Predicted AUC_{Total} ($\text{N} \cdot \text{s}$)
1	2.4	14.0	33	555
2	2.4	16.7	38	577
3	2.4	18.0	42	555

予測した打錠条件で打錠した結果を Table 17, 及び Figure 39 に示す。Table 17 より, 得られた AUC_{Total} は, 予測よりも大きい値を示し, 錠剤特性は Figure 39 に示すように予測条件 No. 2, No. 3 では, ターゲットである打錠機 A の厚み, 硬度と近い特性値が得られた一方で, 予測条件 No. 1 では, ターゲットに対して錠剤厚みが厚く, 硬度が低い結果が得られた。Table 17 の打錠結果 (予圧, 本圧, 回転速度) を用いて重回帰式(3)に基づき予測した AUC_{Total} と実際に得られた AUC_{Total} の値を比較した結果を Figure 40 に示す。その結果, AUC_{Total} の実測値は予測値に対して大きい値を示す傾向があり, AUC_{Total} の予測では, 予測値と実測値に乖離があることが確認され, F_{bar} を指標とした場合に比べ, 予測誤差が大きい傾向にあることが確認された。

以上より, 打錠条件を予測するためには, AUC_{Total} のみでは予測誤差が大きく, 圧縮時間を考慮することが重要であると考えられた。

Table 17 Compaction results based on the predicted conditions

No.	Rotary tablet press	Actual compaction conditions			Output			
		Pre-compaction force (kN)	Main compaction force (kN)	Rotation speed (rpm)	Thickness (mm)	Hardness (N)	AUC _{Total} (N · s)	Percentage of AUC _{Total} to the target AUC _{Total} (%)
Target	A	2.4	18.3	45	4.46	169	556	100
Prediction results	1 B	2.5	13.7	33	4.52	151	723	130
	2 B	2.5	16.6	38	4.47	163	652	117
	3 B	2.5	17.5	42	4.47	167	638	115

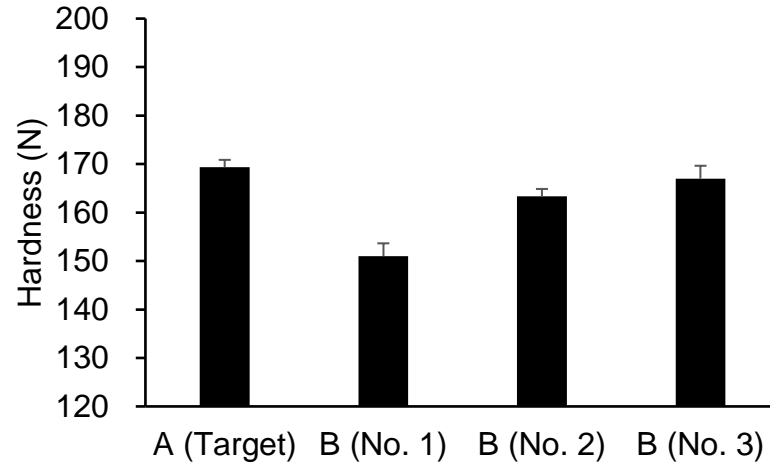
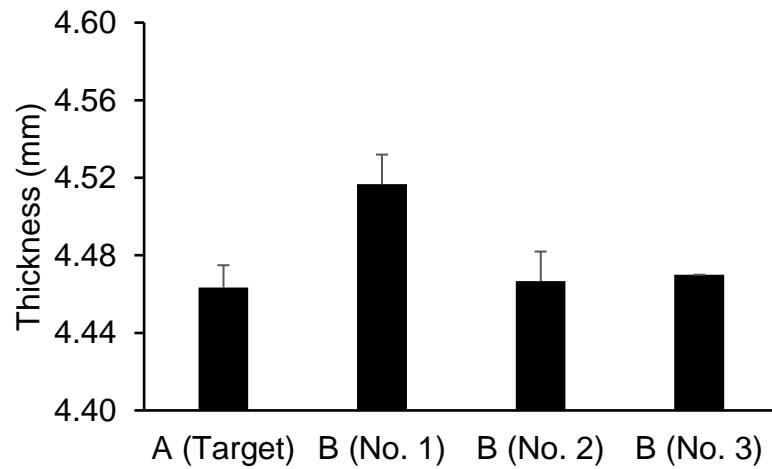


Figure 39 Physical properties of tablets, i.e., thickness and hardness. Comparison of the physical properties between the target compaction conditions on rotary tablet press A and the predicted compaction conditions on rotary tablet press B

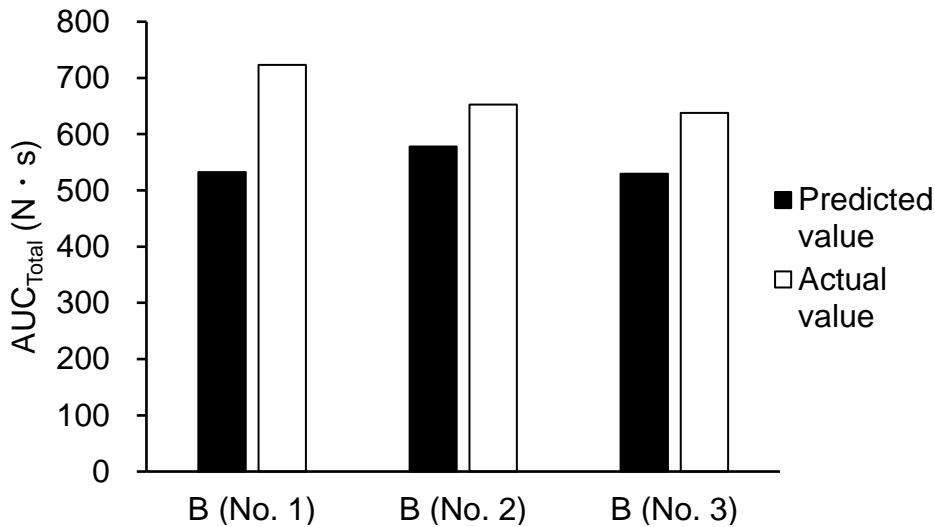


Figure 40 Comparison of predicted AUC_{Total} and actual AUC_{Total} . Black bar, predicted value; white bar, actual value

以上、本節では新規指標 F_{bar} を用いることにより、目的の錠剤特性を得るための最適打錠条件を予測するための予測モデルを構築した。その結果、構築した予測モデルは良好な予測精度を示し、予測した打錠条件で得られた錠剤特性は、ターゲットに近い値を示すことが確認された。さらに、打錠条件を予測するためには、 AUC_{Total} 加え圧縮時間を考慮に入れることが重要であると考えられた。

第5節 小括

本章では、まず様々な打錠条件(予圧、本圧、回転速度)で打錠した際の圧縮成形性と錠剤特性の関係を評価した。その結果、時間-圧力プロファイルにおける AUC_{Total} と錠剤特性に関係性が認められたが、ばらつきが大きい傾向を示した。ばらつきの要因の1つに圧縮成形中の顆粒の再配列が影響すると考えられた。そこで AUC_{Total} と顆粒の再配列の指標である緩和時間が考慮された圧縮時間を用いて新規指標 F_{bar} を算出した。 F_{bar} と錠剤特性との関係を評価した結果、 AUC_{Total} と錠剤特性の関係でみられたばらつきは低減され、良好な関係性が確認された。 F_{bar} を指標として打錠条件を予測することにより、目的とする錠剤特性と同等の特性値が得られた。

第3章

汎用的最適打錠条件予測システムの構築

第1節 緒言

前章では、圧縮成形を表す新規指標 F_{bar} を用いて、打錠条件の予測モデルを構築し、打錠機変更後の最適打錠条件の予測を行った。その結果、予測された打錠条件で打錠することにより、目的とする錠剤特性と同等の錠剤が得られることが確認された。新規指標 F_{bar} を用いることにより、圧縮成形プロセスの定量的評価と理解が可能となる一方で、本予測手法を実践するためには、打錠機の機種ごと、また、様々な打錠用顆粒ごとに圧縮成形に関わるデータを収集し、予測モデルを構築する必要がある。

打錠機での検討では、取得できるデータは主に打錠用顆粒特性 (粒子径, 比容積, 安息角等), 圧縮成形に関わるデータ (打圧, 回転速度, 排出圧), 及び実際に打錠した際の錠剤特性 (重量, 厚み, 硬度等) である。様々な打錠機や打錠用顆粒に対して最適打錠条件を予測するためには、医薬品開発研究における打錠機での検討で得られるデータのみでは、データ数が少なく不十分と考えられる。一方、打錠シミュレータでは、第1章第2節に示した通り、1錠打錠するごとに圧縮成形に関わる43個のデータが取得され、顆粒の圧縮成形性を詳細に評価できる。そのため、打錠用顆粒特性、錠剤特性のデータに加えて打錠シミュレータに蓄積された圧縮成形データを活用することにより、様々な打錠機、打錠用顆粒に対して適用可能な汎用的な打錠条件予測システムの構築が可能と考えられ、より簡便に最適打錠条件を予測できると期待される。

そこで本章では、打錠シミュレータに蓄積された圧縮成形データを活用し、より簡便に最適打錠条件の予測を行うための汎用的な打錠条件予測システムの構築を試みた。

第2節 予測システムの構築

これまでに打錠シミュレータに蓄積された圧縮成形データを用い、打錠条件の予測システムの構築を試みた。本章では、Table 18に示す打錠機 X を対象として予測システムの構築を試みた。これまでに打錠機 X のシミュレーション条件で打錠し、蓄積された打錠用顆粒、圧縮成形データに関する情報を整理し、データシートを作成した。さらにデータシートに基づき PLSR (Partial Least Squares Regression) 解析⁵⁷⁻⁶²⁾を行い、予測モデルの構築を試みた。

Table 18 Input parameters for simulation of rotary tablet press X

Rotary tablet press	D1 (mm)	D2 (mm)	D3 (mm)	θ_1 (°)	θ_2 (°)	θ_3 (°)	Number of punches	Punch
X	665	210	210	40	21	32	45	TSM-D

第 1 項 予測システムの概要

打錠プロセスにおいて取得可能なデータの概要を Table 19 に示す。予測モデルの構築に用いることができるデータとして、杵形状データ、打錠用顆粒データ、打錠条件 (予圧杵先間隔、本圧杵先間隔、回転速度)、圧縮成形データ、及び錠剤特性が挙げられる。これらデータは打錠前、打錠、打錠後の打錠プロセスの流れに則して、大きく Input データ、圧縮成形データ、Output データの 3 つに分けて考えることができる。

Table 19 Data constitution obtained in compaction process

Classification	Data
Input	Punch shape
	Physical properties of granules
	Compaction condition
Compaction	Compaction data from compaction simulator
Output	Tablet physical properties

Figure 41 に示すように、打錠条件 (予圧杵先間隔、本圧杵先間隔、回転速度) を予測するために、予測モデルでは、打錠条件を Output データとして、錠剤特性を Input データとして考えた。そして Input データ及び圧縮成形データを予測モデルの構成パラメータとして、打錠条件に対する予測モデルの構築を試みた。予測モデルを構成する各データの詳細を以下に記す。

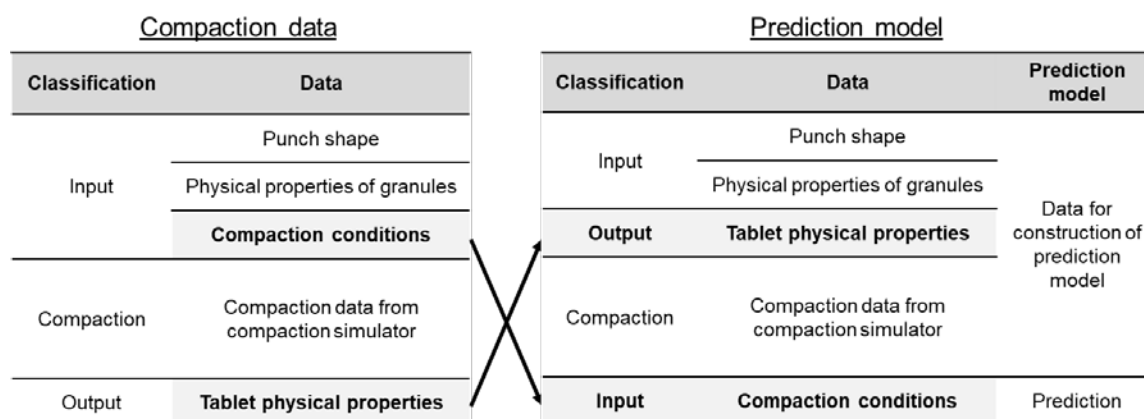


Figure 41 Data constitution for prediction model

第 2 項 杵形状

打錠シミュレータに蓄積された打錠機 X の圧縮成形データの取得の際に用いられた杵形状データを Table 20 にまとめた。圧縮成形データの取得には 3 種の打錠用杵が用いられており、これら杵形状データを予測モデルに組み込むこととした。

Table 20 Information of punch shape

Item	a	b	c
Punch diameter (mm)	10	8	7
Projected area (mm ²)	78.50	50.24	38.47
Cup depth (mm)	0.95	0.30	0.73
Perimeter length (mm)	31.40	25.12	21.98

第 3 項 打錠用顆粒

予測モデルに組み込む打錠用顆粒の顆粒特性を Table 21 にまとめた。打錠機 X のシミュレーション条件では、6 種の打錠用顆粒を用いて打錠した際の圧縮成形データが蓄積されており、これら顆粒特性データを予測モデルに組み込むこととした。

Table 21 Physical properties of the granules

Item	A	B	C	D	E	F
Particle size D50 (Median diameter) (μm)	85	353	209	289	402	191
Bulk Density (g/ml)	2.48	1.50	2.88	2.36	2.01	2.40
Tapped Density (g/ml)	1.86	1.30	2.30	2.05	1.77	2.00
Flow Angle (°)	37	39	43	40	38	36

第 4 項 圧縮成形データ

第 1 章第 2 節に示す通り、打錠シミュレータで打錠すると 1 錠打錠するごとに圧縮成形に関わる 43 個のデータが取得される。これらデータを予測モデルに組み込むこととした。予測モデルに用いる圧縮成形データは、様々な打錠条件で打錠した際の取得データである。予測モデルに用いる圧縮成形データを取得した際の打錠条件を Table 22 に示す。Table 22 には、打錠条件に加え、各打錠において用いた打錠用杵、打錠用顆粒についても示した。打錠シミュレータに蓄積されたデータは打錠用杵、顆粒、打錠条件の様々な組み合わせの合計 57 条件で打錠されたものであり、これら圧縮成形データを予測モデルの構築に用いることとした。なお、各打錠条件 5 錠～15 錠のデータで構成される。

Table 22 Summary of compaction conditions of compaction data for prediction model

No.	Punch shape	Physical properties of granules	Compaction conditions		
			Pre-punch separation (mm)	Main punch separation (mm)	Rotation speed (rpm)
1	a	A	3.4	1.3	3
2	a	A	3.4	1.3	20
3	a	A	3.4	1.3	30
4	a	A	3.4	1.0	45
5	a	A	3.4	1.3	45
6	a	A	3.4	1.3	46
7	b	B	2.1	1.6	25
8	b	B	1.9	1.4	38
9	b	B	2.1	1.5	38
10	b	B	1.9	1.6	38
11	b	B	2.1	1.4	38
12	b	B	2.1	1.6	38
13	b	B	2.1	1.7	38
14	b	B	2.5	2.0	38
15	b	B	4.6	1.6	38
16	b	B	2.1	1.6	45
17	c	C	2.5	1.6	10
18	c	C	2.5	1.5	25
19	c	C	1.7	1.3	35
20	c	C	1.8	1.5	35
21	c	C	1.9	1.3	35
22	c	C	1.9	1.6	35
23	c	C	2.0	1.5	35
24	c	C	2.2	1.3	35
25	c	C	2.2	1.7	35
26	c	C	2.4	1.5	35
27	c	C	2.5	1.3	35
28	c	C	2.5	1.4	35
29	c	C	2.5	1.5	35
30	c	C	2.5	1.7	35
31	c	C	2.6	1.7	35
32	c	C	6.7	1.5	35

No.	Punch shape	Physical properties of granules	Compaction conditions		
			Pre-punch separation (mm)	Main punch separation (mm)	Rotation speed (rpm)
33	c	C	9.0	1.6	35
34	c	C	9.3	1.3	35
35	c	C	2.4	1.4	45
36	c	D	2.5	1.5	25
37	c	D	2.4	1.3	35
38	c	D	2.5	1.5	35
39	c	D	2.5	1.7	35
40	c	D	2.5	1.5	45
41	c	E	2.5	1.7	25
42	c	E	2.5	1.8	35
43	c	E	2.6	1.7	35
44	c	E	2.6	1.6	35
45	c	E	2.6	1.7	45
46	c	F	2.4	1.8	10
47	c	F	2.4	1.7	25
48	c	F	2.4	1.8	25
49	c	F	2.3	1.2	35
50	c	F	2.3	1.4	35
51	c	F	2.3	1.6	35
52	c	F	2.3	1.8	35
53	c	F	2.4	1.7	35
54	c	F	2.4	1.8	35
55	c	F	2.4	2.0	35
56	c	F	2.4	1.6	45
57	c	F	2.4	1.8	45

第 5 項 予測モデルの構築

これまでに整理した打錠機 X のシミュレーション条件で打錠した際の杵形状データ、打錠用顆粒データ、圧縮成形データ、及び錠剤特性を用いて打錠条件(予圧杵先間隔、本圧杵先間隔、回転速度)に対する予測モデルを構築した。予測モデルの構築には、多変量解析の 1 つとして知られている PLSR 法を用いた。予測モデルの構築に用いたデータセットの概要を Figure 42 に示す。予測モデルは 54 パラメータから成り、合計 340 個の蓄積されたデータから構成される。本データセットを用い、PLSR 法を用いて予測モデルを構築した。なお、予測モデルは打錠条件である予圧杵先間隔、本圧杵先間隔、回転速度それぞれに対して構築した。各予測モデルの概要を Table 23 に示す。その結果、構築した予測モデルは、 R^2 が 0.74~0.96 の値を示し、打錠条件を予測する上で問題ない予測精度と考えられた。予想誤差の指標である RMSE は、予圧、本圧はそれぞれ 0.29、0.04 と実際の杵先間隔の値に対して十分許容できる誤差と考えられた。一方回転速度の RMSE は 4.94 と予圧、本圧に比べると大きな値を示しており、実際の回転速度に対して若干誤差が大きいと考えられるものの、回転速度を予測する上では問題ない範囲であると考えられた。

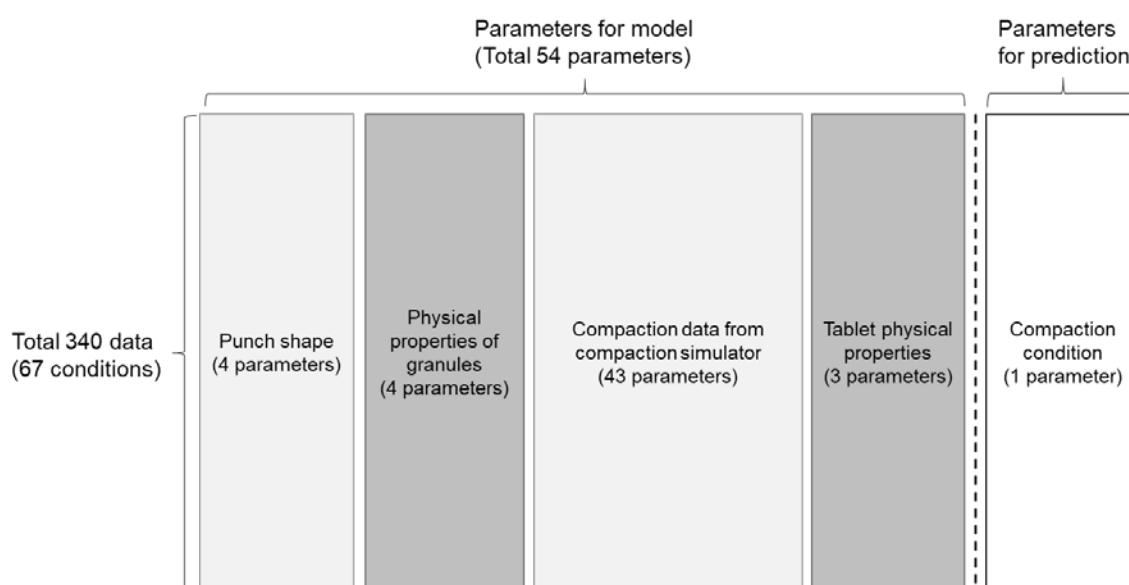


Figure 42 Outline of data set for prediction model. Prediction model was created for each compaction condition, i.e., pre-punch separation, main punch separation and rotation speed

Table 23 Outline of prediction model

Model No.	Parameter for prediction	Optimal PCs	R ²	RMSE
1	Pre-punch separation (mm)	4	0.95	0.29
2	Main punch separation (mm)	6	0.96	0.04
3	Rotation speed (rpm)	3	0.74	4.94

第 3 節 スケールアップを想定した打錠機変更における予測

前節で構築した予測モデルを用いて最適打錠条件の予測を試みた。本節では、パイロットスケールから商用スケールへのスケールアップを想定し、検討用機種 (打錠機 Y) から生産用機種 (打錠機 X) に打錠機を変更した際の生産用機種における最適打錠条件の予測を試みた。

第 1 項 最適打錠条件の予測

パイロットスケールの打錠に用いられる打錠機 Y の構造的情報を Table 24 に示す。スケールアップにおいて、打錠機 Y から打錠機 X に打錠機を変更することを想定し、打錠機 Y で得られた錠剤特性と同等の錠剤特性を打錠機 X で得るための打錠条件の予測を行った。打錠機 Y のシミュレーション条件で打錠した際の打錠条件及び得られた錠剤特性を Table 25 に示す。打錠機 Y の打錠では、杵は Table 20 の杵 a、打錠用顆粒は Table 21 の顆粒 A を用いて打錠された。Figure 43 に示すように打錠機 Y の打錠で用いた杵、打錠用顆粒、及び圧縮成形データを用い、前節で構築したそれぞれの打錠条件に対する予測モデルに基づき打錠機 X で同等の錠剤特性を得るための打錠条件を予測した。予測結果を Table 26 に示す。予圧、本圧については予測誤差が小さい結果であったが、回転速度については予測誤差が若干大きい傾向を示した。得られた予測条件に基づき打錠機 X のシミュレーション条件で打錠を行った。

Table 24 Input parameters for simulation of rotary tablet press Y

Rotary tablet press	D1 (mm)	D2 (mm)	D3 (mm)	θ_1 (°)	θ_2 (°)	θ_3 (°)	Number of punches	Punch
Y	290	180	180	76	46	62	20	TSM-B

Table 25 Compaction conditions and tablet physical properties on rotary tablet press Y

Rotary tablet press	Punch shape	Physical properties of granules	Compaction conditions			Tablet physical properties Average (SD)	
			Pre-punch separation (mm)	Main punch separation (mm)	Rotation speed (rpm)	Thickness (mm)	Hardness (N)
Y	a	A	3.4	1.4	30	4.44 (0.01)	175 (6.1)

SD: Standard deviation.

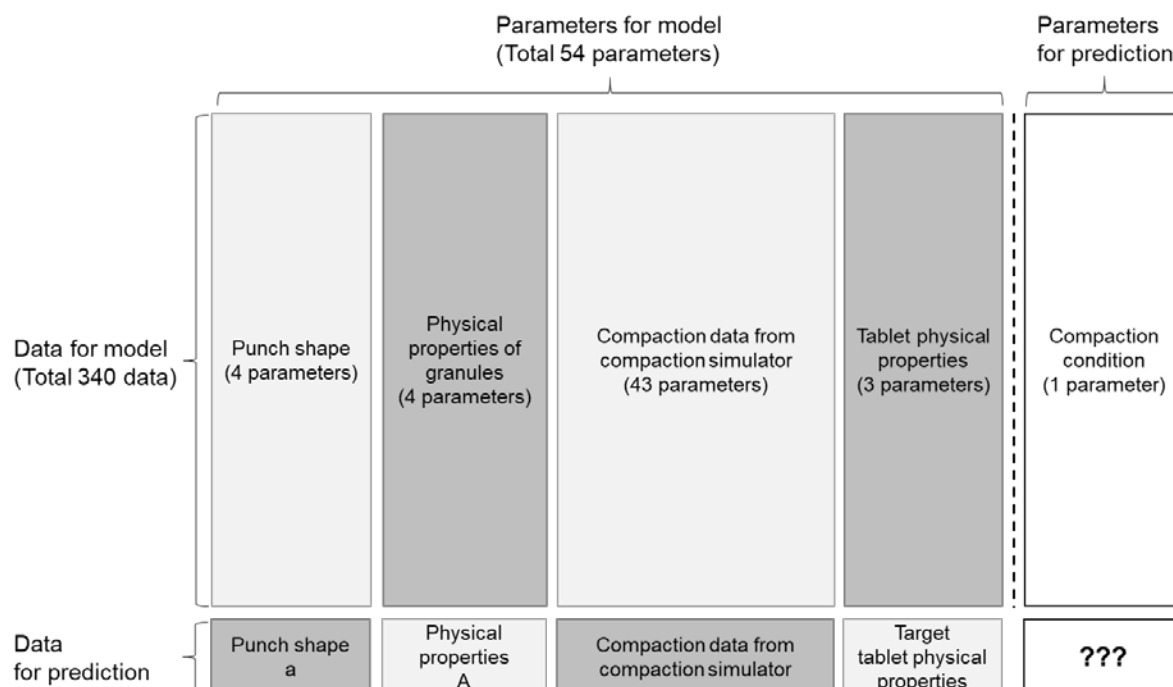


Figure 43 Outline to predict compaction conditions on rotary tablet press X. Prediction was performed with prediction model for each compaction condition, i.e., pre-punch separation, main punch separation and rotation speed

Table 26 Prediction results on rotary tablet press X

	Pre-punch separation (mm)	Main punch separation (mm)	Rotation speed (rpm)
Prediction result	3.2 (0.39)	1.3 (0.05)	29 (5.80)

Parentheses indicate prediction error.

第 2 項 予測条件の検証

Table 26 に示す予測条件に基づき打錠した結果を Table 27, 及び Figure 44 に示す。その結果, 打錠機 X では, 打錠機 Y とほぼ同等の予圧, 本圧で圧縮成形されていることが確認された。得られた錠剤特性はばらつき等を考慮すると目的の錠剤特性に近い厚み, 硬度を示すことが確認された。

以上より, 構築した予測モデルで検討用打錠機から生産用打錠機への打錠機変更の際の打錠条件を予測し打錠した結果, 目的の錠剤特性に近い錠剤品質が得られることが確認された。

Table 27 Compaction result based on the predicted condition

	Rotary tablet press	Pre-punch separation (mm)	Main punch separation (mm)	Pre-compaction force (kN)	Main compaction force (kN)	Rotation speed (rpm)	Thickness (mm)	Hardness (N)
Original	Y	3.4	1.4	2.5	18.4	30	4.44	175
Prediction	X	3.2	1.3	2.6	18.0	29	4.41	184

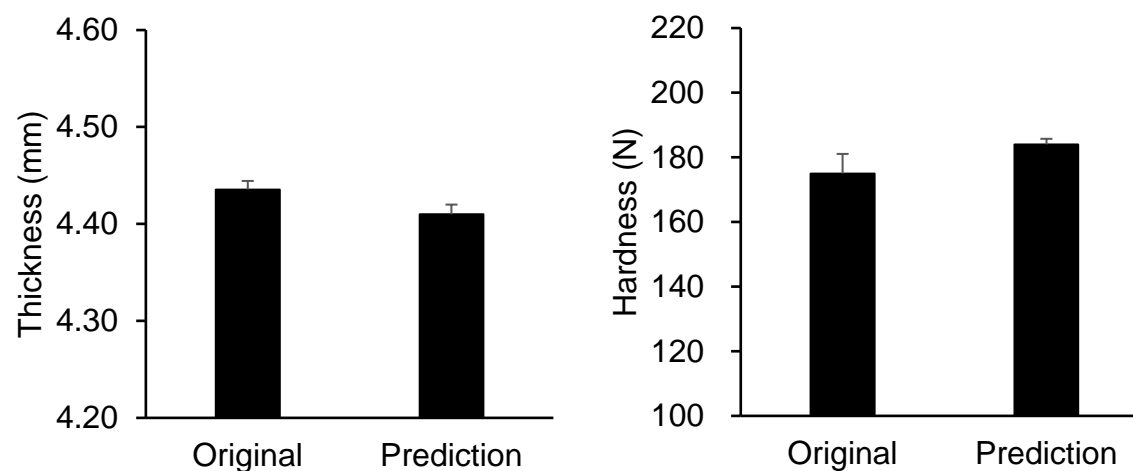


Figure 44 Physical properties of tablets, i.e., thickness and hardness. Comparison of the physical properties between the original compaction condition on rotary tablet press Y and the predicted compaction condition on rotary tablet press X

第4節 技術移管を想定した打錠機変更における予測

前節では、第2節で構築した予測モデルを用いてパイロットスケールから商用スケールへのスケールアップを想定した最適打錠条件の予測を行った。本節では、生産サイトや生産ラインの変更の際の技術移管を想定し、生産用機種(打錠機 Z)から別の生産用機種(打錠機 X)に打錠機を変更した際の変更後打錠機(打錠機 X)における最適打錠条件の予測を試みた。

第1項 最適打錠条件の予測

技術移管前を想定した打錠機 Z の構造的情報を Table 28 に示す。技術移管において、打錠機 Z から打錠機 X に打錠機を変更することを想定し、打錠機 Z で得られた錠剤特性と同等の錠剤特性を打錠機 X で得るための打錠条件の予測を行った。打錠機 Z のシミュレーション条件で打錠した際の打錠条件及び得られた錠剤特性を Table 29 に示す。本節では、2つの打錠条件について検証を行った。打錠機 Z の打錠では、杵は Table 20 の杵 a、打錠用顆粒は Table 21 の顆粒 A を用いて打錠された。最適打錠条件の予測方法は、第3節と同様に Figure 43 に示す打錠機 Z の打錠で用いた杵、打錠用顆粒、及び圧縮成形データを用い、第2節で構築したそれぞれの打錠条件に対する予測モデルに基づき打錠機 X で同等の錠剤特性を得るための打錠条件を予測した。予測結果を Table 30 に示す。予圧、本圧については予測誤差が小さい結果であったが、回転速度については予測誤差が若干大きい傾向を示した。得られた予測条件に基づき打錠機 X のシミュレーション条件で打錠を行った。

Table 28 Input parameters for simulation of rotary tablet press Z

Rotary tablet press	D1 (mm)	D2 (mm)	D3 (mm)	θ_1 (°)	θ_2 (°)	θ_3 (°)	Number of punches	Punch
Z	410	250	250	68	10	46	35	TSM-B

Table 29 Compaction conditions and tablet physical properties on rotary tablet press Z

No.	Rotary tablet press	Punch shape	Physical properties of granules	Compaction conditions			Tablet physical properties Average (SD)	
				Pre-punch separation (mm)	Main punch separation (mm)	Rotation speed (rpm)	Thickness (mm)	Hardness (N)
1	Z	a	A	3.4	1.3	45	4.50 (0.00)	153 (0.6)
2	Z	a	A	3.4	1.3	30	4.39 (0.02)	199 (7.4)

SD: Standard deviation.

Table 30 Prediction results on rotary tablet press X

No.	Pre-punch separation (mm)	Main punch separation (mm)	Rotation speed (rpm)
1	3.2 (0.50)	1.3 (0.05)	33 (6.44)
2	3.4 (0.35)	1.2 (0.04)	34 (4.70)

第 2 項 予測条件の検証

Table 30 に示す予測条件に基づき打錠した。Table 31, 及び Figure 45 より, 予測条件 No.1 では, 打錠機 X で得られた錠剤特性は, 打錠機 Z よりも厚みが薄く, 硬度も約 30 N ほど高い結果が得られ, 圧縮成形性が大きいことが確認された。一方, 予測条件 No.2 の結果では, Table 31, 及び Figure 46 より, 打錠機 Z よりも厚みが厚く, 硬度は約 20 N 低い結果が得られた。これより, 打錠機 Z から打錠機 X への生産用打錠機の機種変更を想定した場合においては, 予測した打錠条件では, 錠剤特性に差が認められ予測誤差が若干大きい結果が確認された。

Table 31 Compaction result based on the predicted condition

No.	Item	Rotary tablet press	Pre-punch separation (mm)	Main punch separation (mm)	Pre-compaction force (kN)	Main compaction force (kN)	Rotation speed (rpm)	Thickness (mm)	Hardness (N)
1	Original	Z	3.4	1.3	2.4	18.2	45	4.50	153
	Prediction	X	3.2	1.3	2.7	17.7	33	4.43	180
2	Original	Z	3.4	1.3	2.3	18.3	30	4.39	199
	Prediction	X	3.4	1.2	2.3	19.0	34	4.42	182

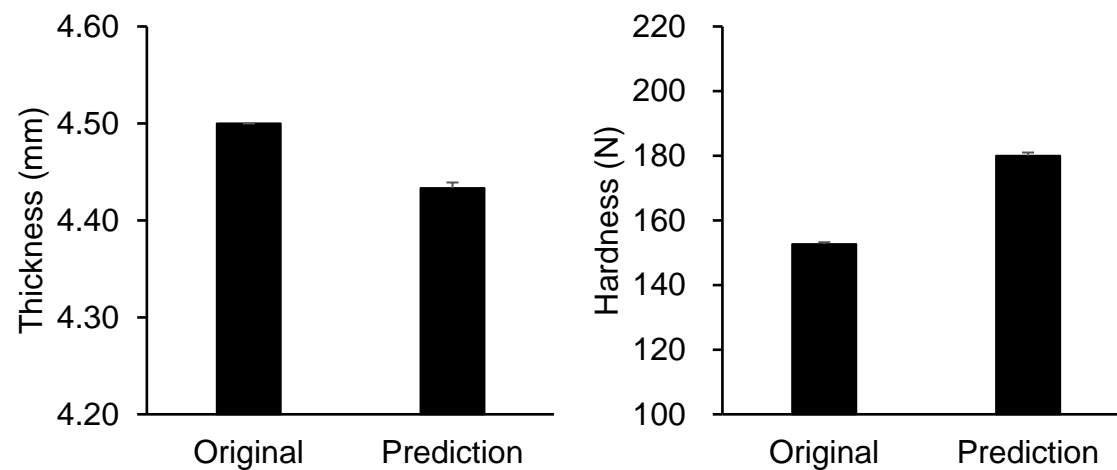


Figure 45 Physical properties of tablets, i.e., thickness and hardness. Comparison of the physical properties on compaction condition no. 1 between the original condition on rotary tablet press Z and the predicted condition on rotary tablet press X

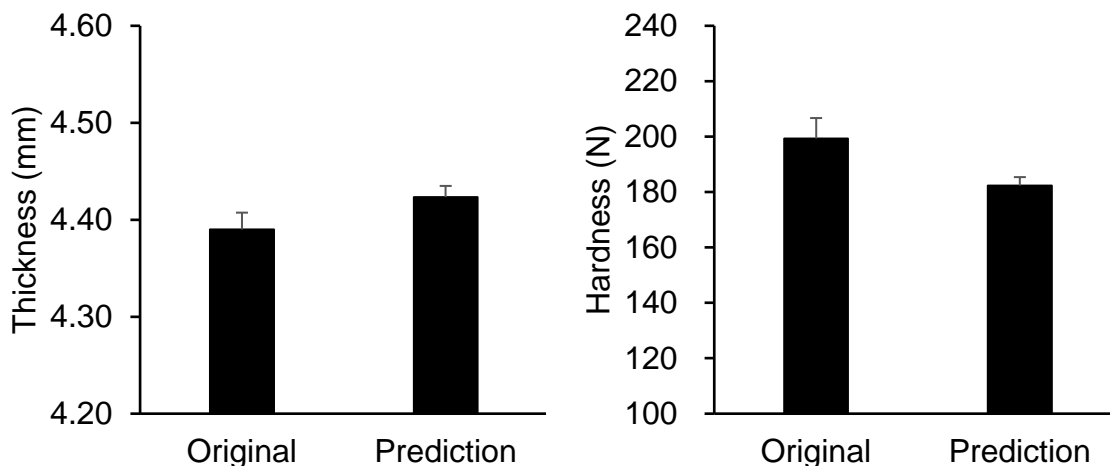


Figure 46 Physical properties of tablets, i.e., thickness and hardness. Comparison of the physical properties on compaction condition no. 2 between the original condition on rotary tablet press Z and the predicted condition on rotary tablet press X

第 5 節 予測精度に関する考察

これまでに、スケールアップ、技術移管の際の打錠機の機種変更を想定し、予測モデルに基づき最適打錠条件の予測を行った。その結果、スケールアップを想定した場合においては、目的の錠剤特性に近い結果が得られた一方、技術移管を想定した場合においては、目的の錠剤特性から乖離した結果が得られた。そこで予測条件で得られた錠剤特性と目的の錠剤特性に乖離が確認された点、及び打錠機の機種により予測精度に違いが表れた点について考察した。

第 1 項 目的の錠剤特性との乖離に関する考察

予測打錠条件で得られた錠剤特性と目的の錠剤特性には若干の乖離が確認された。この原因の 1 つに予測モデルの予測誤差の影響が考えられた。Table 23 に示すように各打錠条件に対する予測モデルにおいて、予圧杵先間隔、本圧杵先間隔については、モデルの予測誤差の指標である RMSE は実際の杵先間隔の値に対して十分許容できる誤差と考えられた。一方、回転速度については、RMSE は 4.94 と回転速度の値に対して若干誤差が大きい傾向が示された。実際に Table 26, Table 30 にそれぞれ示す打錠機 Y, 打錠機 Z から打錠機 X への予測条件において、回転速度の予測条件に対する予測誤差はそれぞれ 5.80, 6.44, 4.70 であり、回転速度の条件に対して最大で約 6 rpm のばらつきがある結果であった。Figure 47 に示す打錠機 X における回転速度 (硬度) の関係性に基づき、回転速度がばらついた際の錠剤特性 (硬度) への影響を評価した。その結果、予

測条件である 30 rpm 付近から最大約 6 rpm 変動した場合、錠剤硬度は約 20 N のばらつきが発生すると考えられた。以上より、本評価において予測打錠条件で得られた錠剤特性と目的の錠剤特性の乖離の原因の 1 つに回転速度の予測誤差の影響が考えられた。

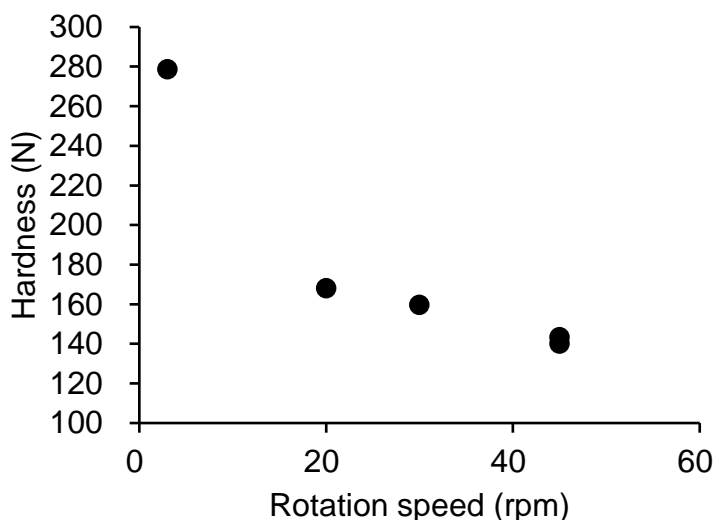


Figure 47 Relationship between rotation speed and hardness on rotary tablet press X

第 2 項 打錠機の機種による予測精度の違いに関する考察

予測モデルに基づき最適打錠条件を予測した結果、スケールアップを想定した場合と技術移管を想定した場合で得られる錠剤特性と目的の錠剤特性の乖離に違いが認められ、打錠機の機種により予測精度に違いがあると考えられた。そこで、打錠機の機種の違いが予測精度に与える影響について考察した。

本章では、Figure 43 に示すように変更前の打錠機 (打錠機 Y, 打錠機 Z) で用いた杵、打錠用顆粒、及び圧縮成形データを予測モデルにあてはめ、変更後打錠機 (打錠機 X) で同等の錠剤特性を得るための打錠条件を予測した。そのため、打錠機 X における打錠条件の予測では、打錠機 X で変更前の打錠機に近い圧縮成形性を示す打錠条件が予測されていると考えられた。そのため、変更前打錠機と打錠機 X の圧縮成形性が近いほど、打錠条件の予測精度は高くなると推測された。

第 2 章において、圧縮成形性と打錠条件、錠剤特性の関係は Figure 26 で表され、圧縮成形の特徴は F_{bar} を指標として評価できることが示された。また、 F_{bar} と錠剤特性には良好な関係性があり、この関係性を機種ごとに評価することにより、機種ごとの圧縮成形の特徴を比較できると考えられた。そこで、本章で用いた打錠機 X, Y, Z の F_{bar} と錠剤特性 (硬度) との関係性を評価した。その結果、Figure 48 に示すように F_{bar} と錠剤硬度には直線関係があり、その関係性は機種ごとに異なることが示された。機種ごとの関係性を比較した結果、

打錠機 X と打錠機 Y は、打錠機 X と打錠機 Z に比べ近い直線関係であることが確認された。これより、打錠機 Y の圧縮成形性は打錠機 X に類似している一方、打錠機 Z は打錠機 X とは異なる傾向にあると考えられた。圧縮成形性が類似することにより、変更後打錠機の最適打錠条件の予測が容易となり、良好な予測精度が得られやすいと推測された。

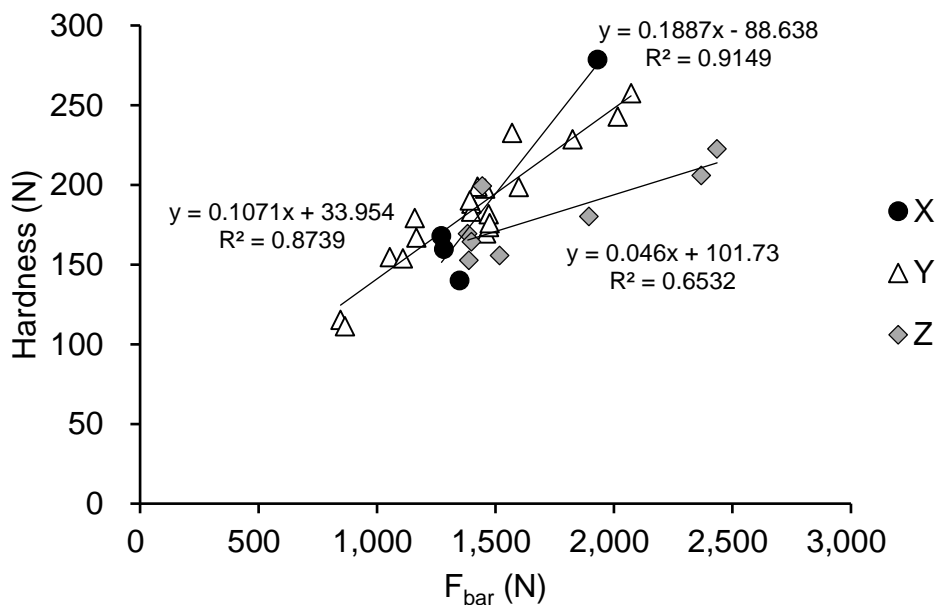


Figure 48 Relationships between F_{bar} and hardness. Black circles, rotary tablet press X; white triangles, rotary tablet press Y; gray diamonds, rotary tablet press Z

以上、本節では前節で認められた予測条件における錠剤特性と目的の錠剤特性の乖離の原因について考察を行った。その結果、乖離の原因として、予測モデルにおける回転速度の予測誤差の影響が考えられた。予測誤差の改善には、様々な打錠条件で打錠したデータを組み込み、モデル構築に用いるデータ数を増やすことが有用であり、予測誤差の改善、予測精度の向上につながると考えられた。

その他の乖離の原因として、打錠機の機種ごとの圧縮成形性の影響が考えられた。本章では、打錠機 X に関する予測モデルを構築したが、打錠機 X と圧縮成形性が類似する打錠機 Y の方が予測精度が良好であると考えられた。圧縮成形性の類似性に影響されず打錠条件を予測するためには、様々な機種 of 圧縮成形データ、特に圧縮成形性が類似しない機種 of データをモデルに組み込むことにより、良好な精度で予測が可能となると考えられた。

第6節 小括

本章では、打錠シミュレータで得られた圧縮成形データを活用して、様々な打錠機変更や様々な打錠用顆粒の打錠に対応した打錠条件の予測を可能とする汎用的予測システムを構築し、予測精度の評価を試みた。その結果、これまでに蓄積された圧縮成形データを用いることにより、予測モデルを構築することができた。スケールアップを想定した打錠機変更における予測では、目的に近い錠剤特性が得られた。一方、技術移管を想定した打錠機変更に関しては、目的の錠剤特性から乖離が認められ、予測精度には改善の余地があると考えられた。目的の錠剤特性からの乖離の原因として、回転速度の予測モデルの予測誤差の影響、及び打錠機の機種ごとの圧縮成形の特徴の類似性の影響が考えられた。

本章における評価より、打錠シミュレータに蓄積された圧縮成形データを活用することで、打錠機変更の際に簡便に最適打錠条件を予測可能であることを明らかにした。予測モデルに組み込む圧縮成形データを増やし、さらに様々な打錠機機種データのデータを用いることにより、今後さらなる予測精度の向上、及び様々な打錠機機種に適応可能な汎用的な打錠条件予測システムが構築できると期待される。

第4章

総括

本研究では、医薬品製造における打錠工程に着目し、スケールアップ、技術移管時に発生する打錠機変更に伴う打錠条件の最適化を効率的に実施するため、打錠シミュレータを利用し、打錠機の機種ごとの圧縮成形性の定量的評価、及び最適打錠条件を決めるための新規予測手法の構築を試みた。以下に本研究により得られた結論を示す。

第1章 ロータリー打錠機機種差の定量的評価

打錠機の機種差の比較を目的として、圧縮成形過程における圧縮速度に着目し、圧縮成形性の定量的評価を行った。その結果、打錠機の機種ごとに圧縮速度に特徴があり、同一打錠条件で打錠しても得られる錠剤特性は異なることが示された。機種ごとの圧縮成形性の違いには、主として圧縮速度、緩和時間が影響すると考えられ、圧縮成形中の粉体の再配列が変化し、得られた錠剤の特性に違いが表れたものと推定された。

第2章 ロータリー打錠機機種差の定量的評価と最適打錠条件の予測

打錠機を変更した際に同じ錠剤特性が得られる最適な打錠条件を予測するため、打錠機の機種ごとの圧縮成形性の違いが反映される指標を探索し、それを用いた予測モデルの構築を試みた。その結果、打錠用顆粒の再配列の指標である緩和時間が考慮された圧縮時間と時間-圧力プロファイルにおける AUC_{Total} を用いた新規指標 F_{bar} と錠剤特性に強い相関が認められた。 F_{bar} をアウトプットに設定し、打錠条件との関係を重回帰分析により解析し、予測モデルを構築した。予測モデルに基づき予測した打錠条件で打錠した結果、予測通りの錠剤特性が得られた。本評価により、新規指標 F_{bar} は錠剤特性を反映しており、機種間錠剤特性を合わせるための有用な指標となり得ることを明らかにした。

第3章 汎用的最適打錠条件予測システムの構築

打錠シミュレータにより得られる圧縮成形データを活用して、様々な打錠機変更や様々な打錠用顆粒の打錠に対応した打錠条件の予測を可能とする汎用的予測システムを構築し、予測精度の評価を試みた。その結果、スケールアップを想定した打錠機変更における予測では、目的に近い錠剤特性が得られた。一方、技術移管を想定した打錠機変更に関しては、予測精度には改

善の余地があるものの、打錠シミュレータに蓄積された圧縮成形データを活用し、打錠機変更の際に簡便に最適打錠条件を予測可能であると判断された。予測精度は予測モデルに組み込む圧縮成形データを増やし、さらに様々な打錠機機種種のデータを用いることにより向上し、様々な打錠機機種種に適応可能な汎用的な打錠条件予測システムが構築可能である。

以上、本研究では、打錠シミュレータにより得られるデータを基にして打錠プロセスを定量的に評価できるモデルを構築し、ロータリー打錠機の機種ごとに異なる圧縮成形性の特徴を定量的に把握でき、さらに変更後打錠機の最適打錠条件の予測が可能であることを明らかにした。本研究より得られた知見は、スケールアップや技術移管の際に同等の錠剤特性を効率的に得る上で重要な情報を提供するものであると考える。これらの知見が、医薬品製剤開発の合理化に寄与し、優れた医薬品を速やかに臨床現場に届ける一助となることが期待される。

謝辞

終わりに臨み、本論文の作成にあたり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中村光浩教授に衷心より深甚なる謝意を表します。

本研究の遂行並びに論文作成に際し、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竹内洋文名誉教授に深甚なる謝意を表します。

また、本研究の実施にあたり、ご理解並びに種々の貴重なご助言を戴いたアステラス製薬株式会社製剤研究所所長箱守正志氏、同社プロセス設計研究室室長土肥優史氏、同社プロセス設計研究室チームリーダー近藤仙巳氏、沢井製薬株式会社山下計成氏に深謝致します。

本研究に際し御協力を頂きましたアステラス製薬株式会社豊田敬康氏、黒岩洋佑氏に感謝致します。

実験の部

第 1 章の実験

1-1. 実験材料

賦形剤として結晶セルロース (Ceolus[®] PH-101, 旭化成), 崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウム (キッコレート[®] ND-2HS, ニチリン化学工業), 流動化剤として軽質無水ケイ酸 (CAB-O-SIL[®] M-5P, Cabot), 滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム (Mallinckrodt Pharmaceuticals)を用いた。

1-2. 顆粒特性

化合物 A を賦形剤, 崩壊剤, 流動化剤, 滑沢剤とともに乾式造粒した。その後, 滑沢剤 (処方比率 0.3%)とともに混合し, 打錠用顆粒とした。顆粒特性を Table i に示す。

Table i Physical properties of the granules

Item	Result
Particle size D50 (Median diameter) (μm)	85
Bulk Density (g/ml)	0.404
Tapped Density (g/ml)	0.537
Flow Angle ($^{\circ}$)	37.3

1-3. 圧縮速度

圧縮速度の概要を Figure i に示す。圧縮速度は 1 錠打錠する際の圧縮距離と圧縮停滞時間 (Dwell time)より算出した。圧縮距離 (A)は杵先ヘッドが圧縮ローラーと接触している距離を示す。杵先ヘッドと圧縮ローラーが接触している際に表される扇形の中心角を θ とし, 圧縮ローラーの半径 (D)と杵先ヘッドの直径 (R)より中心角 (θ)を算出した。その後, 中心角 (θ)と圧縮ローラーの半径 (D)より圧縮距離 (A)を算出した。なお, 圧縮停滞時間は打錠シミュレータより取得される値を用いた。圧縮速度は 3~5 錠の打錠結果の平均値を用いた。

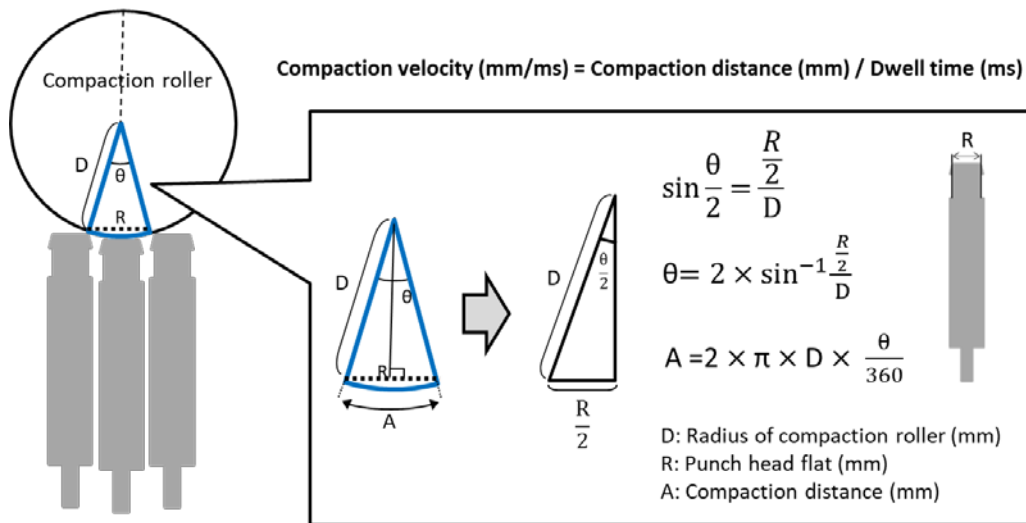


Figure i Outline of compaction velocity

1-4. 錠剤特性評価

錠剤硬度の測定はロードセル式錠剤硬度計（ポータブルチェッカー，岡田精工）を用いた。錠剤厚みの測定は厚み計（ダイヤルシクネスゲージ，尾崎製作所）を用いた。

1-5. 塑性エネルギー

圧縮成形時に杵先間隔－圧力の関係より描かれるプロファイルを Figure ii に示す。Figure ii において，A→B→D→A より描かれるプロファイルの面積を塑性エネルギーとして算出した。面積は式 (1) に基づき算出した。塑性エネルギーは 3~5 錠の平均値を用いた。

$$E_{plastic} = \int_A^B F dh - \int_D^B F dh \quad (1)$$

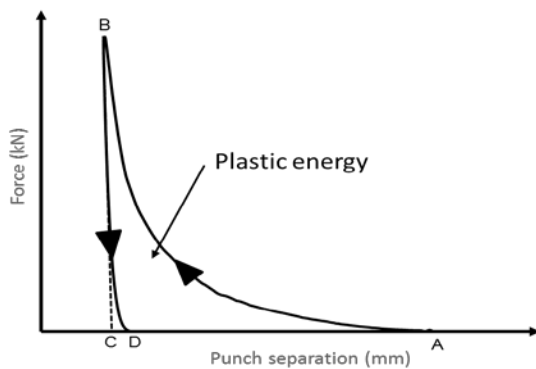


Figure ii Typical compaction cycle on compaction simulator

1-6. 臼内顆粒密度

圧縮時の臼内圧縮密度 (d)は式 (2)に基づき算出した。臼内圧縮密度 (d)は錠剤重量と本圧圧縮時の臼内の体積より算出される。臼内圧縮密度の概要を Figure iii に示す。本圧圧縮時の臼内の体積は、臼の断面積 (S)と本圧時の杵先間隔 (X)より算出される。用いる杵の杵先が R 形状の場合、上記体積に杵先のカップ体積 (V_U : 上杵カップ体積, V_L : 下杵カップ体積)を加え臼内体積とした。臼内顆粒密度は 3~5 錠の平均値を用いた。

$$d \text{ (mg/mm}^3\text{)} = \frac{\text{Tablet weight (mg)}}{S \text{ (mm}^2\text{)} \times X \text{ (mm)} + V_U \text{ (mm}^3\text{)} + V_L \text{ (mm}^3\text{)}} \quad (2)$$

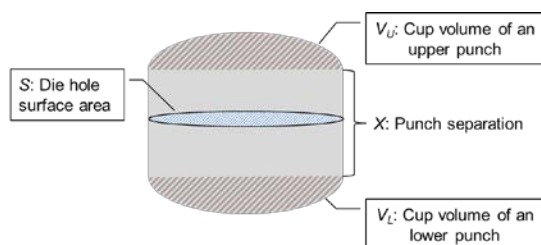


Figure iii Outline of compacted powder density

第 2 章の実験

2-1. 実験材料

1-1.を参照。

2-2. 顆粒特性

1-2.を参照。

2-3. 錠剤特性評価

1-4.を参照。

2-4. 時間-圧力プロファイル下面積 (AUC)

Figure iv に示す時間-圧力プロファイル下面積 (AUC)は、打錠シミュレータで得られる時間-圧力プロファイルより、式 (3)に基づき算出した。打錠シミュレータにおける時間-圧力プロファイルは 0.5 ms ごとに得られた圧力をプロットしたものであるため、0.5 ms ごとのプロファイル下面積を算出し、合計したものを AUC とした。

$$AUC = \sum_{i=1}^n \frac{(F_i + F_{i+1}) \times 0.5}{2} \quad (3)$$

F : 各時点における圧力, n : 予圧または本圧終了時点

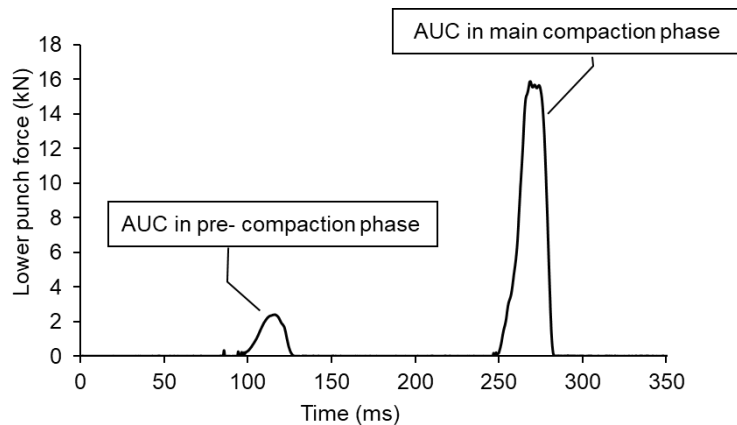


Figure iv Plot of lower punch force versus time. The AUC is calculated based on the plot.

2-5. 中心複合計画

中心複合計画 (central composite design)は、1次の効果、交互作用を推定するための計画と、中心点での繰返しを複合した計画である。因子の空間中にバランスよく実験水準を選んでいるため、応答曲面の推定を効率的に行うのに適した性質がある⁶³⁾。なお、本評価では、2水準3因子の一部実施要因計画を採用し、中心点の繰返し数を6とした。

2-6. 重回帰分析

重回帰分析は、多変量解析の1つであり、広く利用される方法である。重回帰分析において、独立変数 (x_1, \dots, x_p)と従属変数 y との間において重回帰式を構築できる⁶⁴⁾。本評価では、多変量解析ソフト The Unscrambler を用いて重回帰分析を行った。

2-7. 応答曲面

応答 y と量的な因子 x_1, \dots, x_p の関係について、実験計画にしたがってデータを収集し、それを解析することで応答と因子の関係を探る^{63, 65-74)}。本評価では、中心複合計画に基づき取得したデータを用い、重回帰分析を行った結果を用い、応答曲面を作成した。

第 3 章の実験

3-1. 実験材料

1-1.を参照。

3-2. 顆粒特性

1-2.を参照。

3-3. 錠剤特性評価

1-4.を参照。

3-4. Partial Least Squares Regression (PLSR)

PLSR とは多変量データの次元を削減し，説明変数と目的変数が潜在変数を介して線形結合としてモデル化する手法である。潜在変数（主成分）は目的変数との共分散が最大となるように第一潜在変数を決定する。第一潜在変数で説明できなかった目的変数の変動については，再度目的変数との共分散が最大となるように第二潜在変数を算出する。このように目的変数の変動を十分に表現できるまで繰り返し潜在変数を算出する。潜在変数数（主成分数）を適切に選ぶことがモデルを構築する上で重要である^{57-62, 75)}。本評価では，多変量解析ソフト The Unscrambler を用いて PLSR を行った。

3-5. Root Mean Squared Error (RMSE)

回帰モデルの誤差を評価する指標の 1 つ。RMSE は，実測値を y_i ($i = 1, 2, \dots, n$)，モデルから計算した予測値を \hat{y}_i とすると，次の式によって定義される^{76, 77)}。

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}$$

実測値と予測値が近づくほど，RMSE は小さくなる。反対に，実測値と予測値が遠くなるほど，RMSE は大きくなる。

引用文献

1. 薬事工業生産動態統計年報，厚生労働省薬務局監修，平成 31 年
2. 瀬崎仁，ドラッグデリバリーシステム：新しい投与剤形を中心とした製剤学，南江堂，1986.
3. 保地毅彦，学位論文：乳糖を基材とした噴霧乾燥複合粒子の設計とその製剤学的応用に関する研究（岐阜薬科大学），2000.
4. Leitritz, M., Krumme, M., Schmidt, P.C., Force-curves of a rotary tablet press. Interpretation of three compressibility of a modified starch containing various amounts of moisture, *J. Pharm. Pharmacol.* 48, 456-462, 1996.
5. Ajit, S.N., Venkatramana, M.R., Hang, G., Jian, L., Divyakant, S.D., Effect of force feeder on tablet strength during compression, *Int. J. Pharm.* 401, 7-15, 2010.
6. 船越嘉郎，梶浦武彦，麻生川達雄，*材料*，18, 547-553, 1969.
7. Aoki, S., Uchiyama, J., Ito, M., Development of new punch shape to replicate scale-up issues in laboratory tablet press II: A new design of punch head to emulate consolidation and dwell times in commercial tablet press, *J. Pharm. Sci.*, 103, 1921-1927, 2014.
8. Natoli Engineering Company, *Ultimate Technical Guide to Tablet Presses & Tooling*, 636. 926. 8900.
9. 前川秀幸，坂元照男，増井素子，今川寛子，*薬剤学*，29, 90-94, 1969.
10. Aoki, S., Uchiyama, J., Ito, M., Development of new shaped punch to predict scale-up issue in tableting process, *J. Pharm. Sci.*, 103, 235-240, 2013.
11. Belic, A., Skrjanc, I., Bozic, D.Z., Karba, R., Vrecer, F., Minimisation of the capping tendency by tableting process optimization with the application of artificial neural networks and fuzzy models, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 73, 172-178, 2009.
12. Daryl, M.S., Daniel, S.G., A material sparing test to predict punch sticking during formulation development, *Drug Dev. Indus. Pharm.* 38, 1054-1060, 2012.
13. Fassihi, A.R., Parker, M.S., Formulation effects on capping tendencies, *Int. J. Pharm.* 31, 271-273, 1986.
14. Mazel, V., Busignies, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., On the links between elastic constants and effective elastic behavior of pharmaceutical compacts: importance of poisson's ratio and use of bulk modulus, *J. Pharm. Sci.*, 102, 4009-4014, 2013.
15. Mazel. V., Busignies, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., Lamination of pharmaceutical tablets due to air entrapment: Direct visualization and influence of the compact thickness, *Int. J. Pharm.*, 478, 702-704, 2015.
16. Mollereau, G., Mazel, V., Busignies, V., Tchoreloff, P., Mouveaux, F., Riviere,

- P., Image analysis quantification of sticking and picking events of pharmaceutical powders compressed on a rotary tablet press simulator, *Pharm. Res.* 30, 2303-2314, 2013.
17. Nakamura, H., Sugino, Y., Watano, S., In-die evaluation of capping tendency of pharmaceutical tablets using force- displacement curve and stress relaxation parameter, *Chem. Pharm. Bull.* 60, 772-777, 2012.
 18. Sugimori, K., Mori, S., Kawashima, Y., Introduction of a new index for the prediction of capping tendency of tablets, *Chem. Pharm. Bull.* 37, 458-462, 1988.
 19. Simmons, D.M., Gierer, D.S., A material sparing test to predict punch sticking during formulation development, *Drug Dev. Indus. Pharm.* 38, 1054-1060, 2012.
 20. Diarra, H., Mazel, V., Busignies, V., Tchoreloff, P., Sensitivity of elastic parameters during the numerical simulation of pharmaceutical die compaction process with Drucker-Prager/Cap model, *Powder Technology.* 332, 150-157, 2018.
 21. Grymonpre, W., Prudilova, B.B., Vanhoorne, V., Snick, B.V., Detobel, F., Remon, J.P., Beer, T.De, Varvaet, C., Downscaling of the tableting process: Feasibility of miniaturized forced feeders on a high-speed rotary tablet press, *Int. J. Pharm.*, 550, 477-485, 2018.
 22. Celik M., Marshal, K., Use of compaction simulator in tableting research, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15, 759-800, 1989.
 23. Duchatsch, K., Fretter, B., Lammens, R.F., Steffens, K.J., Comparing the simulation of Fette102i by Stylcam 200R, APV 7th World Meeting of Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology. 8th to 11th March 2010.
 24. Sarsvat, K.P., Aditya, M.K., Arvind, K.B., Compression physics in the formulation development of tablets, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier System*, 23, 1-65, 2006.
 25. Trevor, M.J., Ho, AYK., Barker, M.J., The use of instrumentation in tablet research, development and production, *Pharm. Technol.*, 21, 42-48, 1985.
 26. Mazel, V., Diarra, H., Malvestio, J., Tchoreloff, P., Lamination of biconvex tablets: Numerical and experimental study, *Int. J., Pharm.*, 542, 66-71, 2018.
 27. Mazel, V., Diarra, H., Busignies, V., Tchoreloff, P., Shear stress of pharmaceutical tablets: Theoretical considerations, evaluation and relation with the capping tendency of biconvex tablets, *Int. J. Pharm.* 532, 421-426, 2017.
 28. Mazel, V., Desbois, L., Tchoreloff, P., Influence of the unloading conditions on capping and lamination: Study on a compaction simulator, *Int. J. Pharm.* 567, 118468, 2019.
 29. Paul, S., Tajarobi, P., Boissier, C., Sun, C.C., Tableting performance of various mannitol and lactose grades assessed by compaction simulator and

- chemometrical analysis, *Int. J. Pharm.* 566, 24-31, 2019.
30. Krok, A., Mirtic, A., Reynolds, G.K., Schiano, S., Roberts, R., Wu, C.Y., An experimental investigation of temperature rise during compaction of pharmaceutical powders. *Int. J. Pharm.* 513, 97-108, 2016.
 31. Michaut, F., Busignies, V., Fouquereau, C., Huet De Barochez, B., Leclerc, B., Tchoreloff, P., Evaluation of a rotary tablet press simulator as a tool for the characterization of compaction properties of pharmaceutical products, *J. Pharm. Sci.* 99, 2874-2885, 2009.
 32. Sun, C.C., Dependence of ejection force on tableting speed - A compaction simulation study, *Powder Technology.* 279, 123-126, 2015.
 33. Takeuchi, H., Nagira, S., Yamamoto, H., Kawashima, Y., Die wall pressure measurement for evaluation of compaction property of pharmaceutical materials, *Int. J. Pharm.* 274, 131-138, 2004.
 34. 粉体工学会・製剤と粒子設計部会, 粉体の圧縮成形技術.
 35. 檀上和美, 木村英郎, 小崎耕自, 大塚昭信, 回転速度と錠剤強度, 空隙率との関係性, 第 10 回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集, 91-95, 1993.
 36. Nokhodehi, A., Ford, J.L., Rowe, P., Rubinstein, M.H., The effects of compression rate and force on the compaction properties of different grades of hydroxypropylmethylcellulose 2208, *Int. J. Pharm.*, 129, 21-31, 1996.
 37. N. A. Armstrong, The effect of machine speed on the consolidation of four directly compressible tablet diluents, *J. Pharm. Pharmacol.*, 41, 149-151, 1989.
 38. N. A. Armstrong and Lynn P. Palfrey, Time-dependent factors involved in powder compression and tablet manufacture, *Int. J. Pharm.*, 49, 1-13, 1989.
 39. Finke, J.H., Wunsch, I., Friesen, I., Schlegel, T., Kwade, A., Scalability from compaction simulator to production rotary press: Check compression profiles and mind the feeding, 11th World Meeting of Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology. 19th to 22nd March 2018.
 40. de Blaey, C.J., Polderman, J., Compression of pharmaceuticals. I. The quantitative interpretation of force-displacement curves, *Pharm. Weekbl.* 105, 241-250, 1970.
 41. Ragnarsson, G., Sjogren, J., Force-displacement measurements in tableting, *J. Pharm. Pharmacol.* 37, 145-150, 1985.
 42. Alderborn, G., Nystrom, C., Pharmaceutical powder compaction technology, *Drugs and the pharmaceutical sciences.* Informa Healthcare, 1995.
 43. Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., Compression and consolidation of powdered solids, *The theory and practice of industrial pharmacy.* 3rd ed. Bombay: Varghese Publishing House, 1987.
 44. Rees, J.E., Rue, P.J., Time-dependent deformation of some direct compression excipients, *J. Pharm. Pharmacol.*, 30, 601-607, 1978.

45. Munoz-Ruiz, A., Paronen, P., Time-dependent densification behavior of cyclodextrins, *J. Pharm. Pharmacol.*, 48, 790-797, 1996.
46. Carr, R.L., Evaluating flow properties of solids, *Chem. Eng.*, 18, 163-168, 1965.
47. Nokhodchi, A., Rubinstein, M.H., Larhrib, H., Guyot, J.C., The effect of moisture content on the energies involved in the compaction of ibuprofen, *Int. J. Pharm.*, 120, 13-20, 1995.
48. Sun, C.C., True density of microcrystalline cellulose, *J. Pharm. Sci.*, 94, 2132-2134, 2005.
49. Rees, J.E., Hersey, J.A., The strength of compacts containing moisture, *Pharm. Acta. Helv.*, 47, 235-243, 1972.
50. Alderborn, G., Ahlneck, C., Moisture adsorption and tableting, *Int. J. Pharm.*, 73, 249-258, 1991.
51. Watano, S., W., Yoshikawa, T., Osako, Y., Tsuchi, M., Development of a novel compression tester and rheo-mechanical properties of wet-mass powder, *Chem. Pharm. Bull.*, 51, 751-753, 2003.
52. Li, L.C., Peck, G.E., The effect of moisture content on the compression properties of maltodextrins, *J. Pharm. Pharmacol.*, 42, 272-275, 1990.
53. Schepky, G., Preformulation: The role of moisture in solid dosage forms, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15, 1715-1741, 1989.
54. Dawoodbhai, C., Rhodes, C.T., The effect of moisture on powder flow and on compaction and physical stability of tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15, 1577-1600, 1989.
55. Khan, F., Pilpel, N., The effect of particle size and moisture on the tensile strength of microcrystalline cellulose powder, *Powder Technology*, 48, 145-150, 1986.
56. Khan, F., Pilpel, N., Ingham, S., The effect of moisture on the density, compaction and tensile strength of microcrystalline cellulose, *Powder Technology*, 54, 161-164, 1988.
57. Hoskuldsson, A., PLS regression methods, *J. Chem.*, 2, 211-228, 1998.
58. Wold, S., Eriksson, L., Sjostrom, M., PLS in chemistry, *The encyclopedia of computational chemistry*, pp. 2006-2020, 1999.
59. Wold, S., Sjostrom, M., Eriksson, L., PLS-Regression: A basic tool of chemometrics, *Chemometrics and intelligent laboratory systems*, 58, 109-130, 2001.
60. Eriksson, L., Antti, H., Holmes, E., Johansson, E., Lundstedt, T., Shockcor, J., Wold, S., PLS in cheminformatics, *Handbook of cheminformatics- from data to knowledge*, WILEY-VCH, pp. 1143-1166, 2003.
61. Eriksson, L., Johansson, E., Kettaneh-Wold, N., Wikstrom, C., Wold, S., PLS, *Design of Experiments- principal and applications*, third revised and enlarged edition, pp. 323-333, 2008.

62. 加納学, 多変量解析 (3), 製剤技術学会誌, 24, 241-249, 2015.
63. 山口秀, 実験計画法 -方法編-, 日科技連出版社, 2004.
64. 石村貞夫, 石村光資郎, 入門はじめての多変量解析, 東京図書, 2007.
65. Wu, C.Y., Hancock, B.C., Mills, A., Bentham, A.C., Best., S.M., Elliot, J.A., Numerical and experimental investigation of capping mechanisms during pharmaceutical tablet compaction, Powder Technology. 181, 121-129, 2008.
66. Ahmadi, M., Vahabzadeh, F., Bonakdarpour, B., Mofarrah, E., Mehranian, M., Application of the central composite design and response surface methodology to advanced treatment of olive oil processing wastewater using Fenton's peroxidation, J. Hazard Mater. B123, 187-195, 2005.
67. Ajmi, K., Vismara, E., Manai, I., Haddad, M., Hamdi, M., Bouallagui, H., Polyvinyl acetate processing wastewater treatment using combined Fenton's reagent and fungal consortium: Application of central composite design for conditions optimization, J. Hazard Mater. 358, 243-255, 2018.
68. Patro, C.S., Sahu, P.K., Combined effect of synthetic and natural polymers in preparation of cetirizine hydrochloride oral disintegrating tablets: Optimization by central composite design, J. Pharm. Article ID 8305976, 2017.
69. Box, G.E.P., Draper, N.R., Empirical model building and response surfaces, John Wiley & Sons, 1987.
70. Box, G.E.P., Wilson, K.G., Journal of the royal statistical society, Ser. B, 13, 1-45, 1951.
71. Khuri, A.I., Cornell, J.A., Response surfaces 2nd ed., Marcell Dekker, New York, 1996.
72. Myers, R.H., Montgomery, D.C., Response surface methodology, 2nd ed., John Wiley & Sons, 2002.
73. Hill, W.G., Hunter, W.G., A review of response surface methodology: a literature survey, Technometrics, 8, 571-590, 1966.
74. Myers, R.H., Khuri, A.I., Carter, W.H., Response surface methodology: 1966-1988, Technometrics, 31, 137-157, 1989.
75. Harald, M., Magni, M., Modified Jack-knife estimation of parameter uncertainty in bilinear modeling by partial least squares regression (PLSR), Food quality and preference, 11, 5-16, 2000.
76. CAMO SOFTWARE, The Unscrambler Appendices: Method References.
77. CAMO SOFTWARE, The Unscrambler® X v10.3 User Manual.