

# 博士論文要旨

## 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

医薬品の製剤開発における重要なステップの一つとして、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。その中で打錠工程では、打錠機が変更されることが多く、変更前後で同じ錠剤品質を得ることが重要である。打錠における粉体の圧縮成形は打錠機ごとに特徴があるが、機種ごとの圧縮成形プロセスの定量的評価は現状では不十分な点も多い。打錠機の圧縮成形プロセスの定量的理解は、機種に関わらず錠剤品質を確保する上で重要と考えられる。本研究では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。

### 1. ロータリー打錠機機種差の定量的評価

打錠機の機種ごとの圧縮成形性を定量的に評価するため、打錠シミュレータを用いて圧縮成形過程における圧縮速度に着目して解析を行った。異なる打錠機の錠剤特性、圧縮成形時のエネルギーとの関係性を評価し、打錠プロセスの機種による違いを比較した。複数の打錠機においてその操作条件を同一にしても錠剤特性は機種により異なることを示し、打錠シミュレータを用いて圧縮パターンを解析した。その結果、圧縮速度に相違があることが明らかとなり、主な原因であることが明らかとなった。圧縮速度の違いにより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。

### 2. 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、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、圧縮時間を考慮した時間－圧力プロファイルにおけるプロファイル下面積（AUC）と錠剤特性（厚み，硬度）に強い相関が認められた。圧縮時間を考慮した AUC を指標としてアウトプットに設定し，打錠条件（予圧，本圧，回転速度）との関係を重回帰分析により解析，モデル化した結果，本圧，回転速度が有意に本指標に影響することが示された。構築した重回帰モデルに基づい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。本検討により，シミュレータの計測値から積算される本指標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。

### 3. 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（検討用機種から生産用機種）における予測では，ターゲットに近い錠剤特性が得られた。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ことを明らかにした。

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，実際のデータを用いてその妥当性を実証した。さらに，シミュレータに蓄積されたデータを利用して，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，また打錠機変更後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。これらの結果は，スケールアップや技術移管の際に同等の錠剤特性を得る上で重要な知見となると考えられる。

## 論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	高橋 拓真 ( 岡山県 )
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第 181 号
学位授与年月日	令和2年3月10日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	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
論文審査委員	(主査) 近藤 伸一
	(副査) 宇野 文二
	(副査) 曾田 翠

本研究では、打錠シミュレータを利用し、打錠機ごとの圧縮成形性の定量的評価、及び最適打錠条件の予測手法構築に関して詳細に検討を行った。打錠シミュレータを用い、打錠プロセスにおける機種ごとの差異を比較したところ、圧縮速度の違いにより圧縮成形中の粉体の再配列が変化し、錠剤特性に差異が生じることが推定された。次に、機種ごとの圧縮成形性の違いを反映する指標を探索し、本指標を用いた予測モデル構築について検討した。その結果、圧縮時間を考慮した時間-圧力プロファイルのプロファイル下面積と錠剤特性に強い相関が認められ、本圧、回転速度が有意に本指標に影響することが示唆された。最後に、打錠シミュレータで得られた圧縮成形データを活用し、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精度について評価したところ、スケールアップを想定した打錠機変更では目的の打錠特性が得られた。一方、技術移管を想定した異なる機種の場合には錠剤特性の乖離が認められることを明らかにした。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打錠プロセスを定量的に評価できるモデルを構築し、その妥当性を実証した。さらに、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るなど多数の有益な知見を得ており、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。