

学位論文（博士）

定量的指標を用いた経口固形製剤の
品質リスクアセスメントの新規手法

Novel approach to optimizing quality risk assessment of
solid oral dosage forms using quantitative parameters

2020年9月

星薬科大学大学院 薬学研究科

総合薬科学専攻

薬品物理化学

安藤 弘高

Hiroataka Ando

目次

論文リスト	1
略語リスト	2
序論	3
第1章 造粒工程における造粒度と偏析度の評価	7
1. 緒言	7
2. 実験試料	9
3. 結果及び考察	13
3.1. 従来の評価方法	13
3.2. IGC を用いた評価方法	18
3.3. 造粒の進行度に関与する CMA の提案	24
3.4. 造粒度と偏析度の提案	30
4. 結論	35
第2章 滑沢剤混合工程における滑沢度の評価	36
1. 緒言	36
2. 実験試料	37
3. 結果及び考察	38
3.1. 従来の評価手法	38
3.2. IGC を用いた評価手法	42
3.2.1. SFE に注目した評価	42
3.2.2. 酸-塩基パラメーターに注目した評価	46
3.2.3. ステッキングに関与する CMA の提案	48
3.3. 滑沢度の提案	50
4. 結論	57
総括	58
実験方法	60
1. IGC を用いた表面物性の評価	60
2. 粉体特性の評価	63

3. 錠剤特性の評価	64
引用文献	65
謝辞	69

論文リスト

本論文は、学術雑誌に掲載された次の論文を基礎とするものである。

第1章 造粒工程における造粒度と偏析度の評価

Ando, H., Nozaki, Y., Sato, K., Dohi, M., Hakomori, T., Yonemochi, E., 2020. Novel approach to evaluating granulation and segregation level considering the contribution of hydroxypropyl cellulose to the surface property change of granules. *Int. J. Pharm.* 581, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119254>.

第2章 滑沢剤混合工程における滑沢度の評価

Ando, H., Hara, Y., Sato, K., Dohi, M., Hakomori, T., Yonemochi, E., 2020. New approach to optimizing risk management of the sticking problem using scale-independent critical material attributes and the quantitative process parameter. *Int. J. Pharm.* 577, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119032>.

略語リスト

本論文では以下の略号を用いた。

API:	Active pharmaceutical ingredient
CMA:	Critical material attribute
FID:	Flame ionization detector
HPLC:	High performance liquid chromatography
HPC:	Hydroxypropyl cellulose
HPMC:	Hydroxypropyl methylcellulose
IGC:	Inverse gas chromatography
L/S ratio:	Liquid to solid ratio
MgSt:	Magnesium stearate
PSD:	Particle size distribution
SEM:	Scanning electron microscope
ΔG_{sp} :	Specific free energy of adsorption
SFE:	Surface free energy

序論

医薬品の安定生産を達成する為には、初期製剤化研究から工業化研究に至る過程で得られた知見から立案される管理戦略に加え¹⁾、商用生産以降の製造プロセスの継続的な評価（continued process verification）が必要である²⁾。また、継続的な評価を達成する為には、品質リスクマネジメント（Fig. 1）のプロセスの一つであるリスクアセスメントの適切な実施が望まれる³⁾。

医薬品製剤の一つである経口固形製剤には、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等があるが、堅牢な製剤設計をする上では品質の均一性の保証が重要なポイントとなる。経口固形製剤の剤形の一つである錠剤を例に挙げると、一般的な錠剤処方では active pharmaceutical ingredient（API）を含む複数の添加剤から構成されている。また、Table 1 に示す通り、錠剤化の典型的な製造工程は、API の粉碎、各種添加剤との造粒、滑沢剤との混合、打錠、フィルムコーティングといった複数の工程からなる⁴⁾。各工程を理解する為には、各工程で得られた中間製品のどの特性が最終製品の品質に影響するのか、という検証及び考察が必要となる。製剤開発において、有効成分の安定性や均一性に特に注目する。しかしながら、経口固形製剤は複数の異なる機能を有する添加剤より構成されることから、API だけが最終品質の均一性の対象になるのではなく、API 以外の添加剤の最終品質の均一性や最終製剤の品質への影響も十分に考慮する必要がある。一方で、製造設備や製造スケールに依存するプロセスパラメーターではなく、製剤化研究の中で最終製剤品質に関与する critical material attribute（CMA）⁵⁾を特定することで、製造機器や製造スケールに依存しない継続的な品質リスクアセスメントが可能となる。その結果として、商用生産以後の医薬品の安定生産に大きく貢献することができると思われる。

粉体試料の表面物性の一つに分子間相互作用に關与する surface free energy (SFE) がある。Inverse gas chromatography (IGC) を用いることで、試料と極性プローブや *n*-アルカン類からなる非極性プローブとの相互作用を検知して SFE を測定することができる。SFE は、酸-塩基作用に關与する極性成分 (γ^p) と Van der Waals 力に關与する非極性成分 (γ^d) から構成され、IGC を用いることで試料の SFE を評価した報告はこれまでもある^{6)・9)}。

本研究では、IGC で得られた各種パラメーターの変化に注目し、経口固形製剤の製剤化工程で得られた中間製品である粉体試料の表面物性変化を評価した。第 1 章については、加湿条件下で保管した時に生じた錠剤の溶出遅延に着目し、結合剤である hydroxypropyl cellulose (HPC) の造粒工程の進行に關与する CMA の特定と、CMA の変化から算出した定量的指標である造粒顆粒の造粒度及び偏析度の評価方法について述べる。第 2 章については、打錠工程中に生じた打錠障害 (スティッキング) に注目し、滑沢剤である magnesium stearate (MgSt) との混合工程におけるスティッキングに關与する CMA の特定と、CMA の変化から算出した定量的指標である滑沢度の評価方法について述べる。

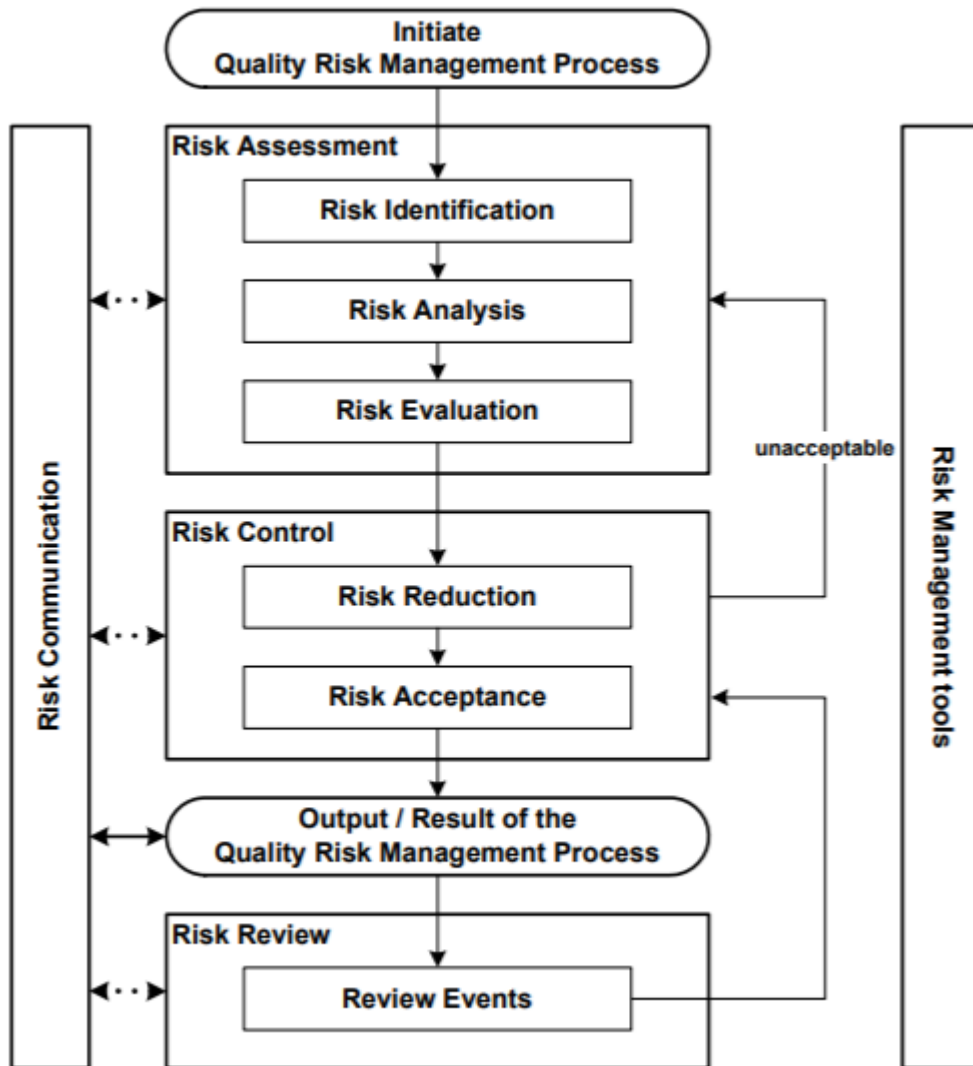


Fig. 1 Overview of a typical quality risk management process. ³⁾

Table 1 Typical operation steps for solid oral dosage forms. 4)

Operation step	Unit operation	Equipment classification	Operating Principle
1. Particle size reduction of API	The mechanical process of breaking particles into smaller pieces.	Fluid energy mill	Particles are reduced in size as a result of high-speed particle-to-particle impact and/or attrition; also known as micronizing.
		Impact mill	Particles are reduced in size by high-speed mechanical impact or impact with other particles; also known as milling, pulverizing, or comminuting.
2. Wet granulation	The process of creating granules. The powder morphology is modified through the use of a liquid that causes particles to bind through capillary forces.	Wet High-Shear Granulator	Powder densification and/or agglomeration by the incorporation of a granulation fluid into the powder with high-power-per-unit mass, through rotating high-shear forces.
		Fluid Bed Granulator	Powder densification and/or agglomeration with little or no shear by direct granulation fluid atomization and impingement on solids, while suspended by a controlled gas stream, with simultaneous drying.
3. Blending with lubricant, e.g., magnesium stearate (lubrication)	The reorientation of particles relative to one another in order to achieve uniformity.	Diffusion Mixer	Particles are reoriented in relation to one another when they are placed in random motion.
4. Compression	The division of a powder blend into uniform single portions for delivery to patients.	Tablet press	The division of a powder blend in which compression force is applied to form a single unit dose.
5. Coating	The uniform deposition of a layer of material on or around a solid dosage form.	Pan coating	The uniform deposition of coating material onto the surface of a solid dosage form, or component thereof, while being translated via a rotating vessel.

第1章 造粒工程における造粒度と偏析度の評価

1. 緒言

経口固形製剤の製造工程において、造粒工程は API の均一性を保証する上で重要な工程の一つである。造粒工程を経ることにより、API を含む粉体の流動性が向上し、錠剤化する場合における圧縮性の向上も期待される。一方、造粒条件の変更により、製剤中における API の均一性や、製剤の重要品質である溶出性への影響が報告されていることから¹⁰⁾⁻¹¹⁾、最適な造粒条件を見出すことは製剤の品質を保証する上で重要である。

湿式造粒法において、高速攪拌造粒機による造粒方法は汎用される手法の一つである。Fig.2 に高速攪拌造粒機のイメージ図を示す¹²⁾。高速攪拌造粒機による造粒は、主攪拌羽根であるインペラーと解砕羽根であるチョッパーが高速回転し、結合溶液の添加により粉体試料が濡れることで核粒子を形成し、インペラーによる圧密作用により凝集が進行し、造粒粒子へ成長する。インペラーの回転速度やインペラーへの負荷値といったプロセスパラメーターに着目した造粒工程の最適化や管理に関する報告はこれまでもある¹³⁾⁻¹⁴⁾。しかしながら、プロセスパラメーターをベースとしたプロセス管理をする場合、造粒機の設定仕様や製造スケール等に依存した管理となる場合が多い。その為、中間製品の CMA⁵⁾をベースとしたプロセス管理との組み合わせが望ましい。

本章では、高速攪拌造粒機による造粒工程を経て調製したフィルムコーティング錠を加湿条件下の開放状態で保管した場合において、錠剤の崩壊不良を伴う溶出遅延が認められた現象に着目した。攪拌造粒法による造粒条件の変化による造粒顆粒の表面物性の変化を IGC で評価し、造粒の進行度に関与する CMA の特定と、造粒顆粒の造粒度や偏析度を定量的に評価できる指標を提案することを目的とした。

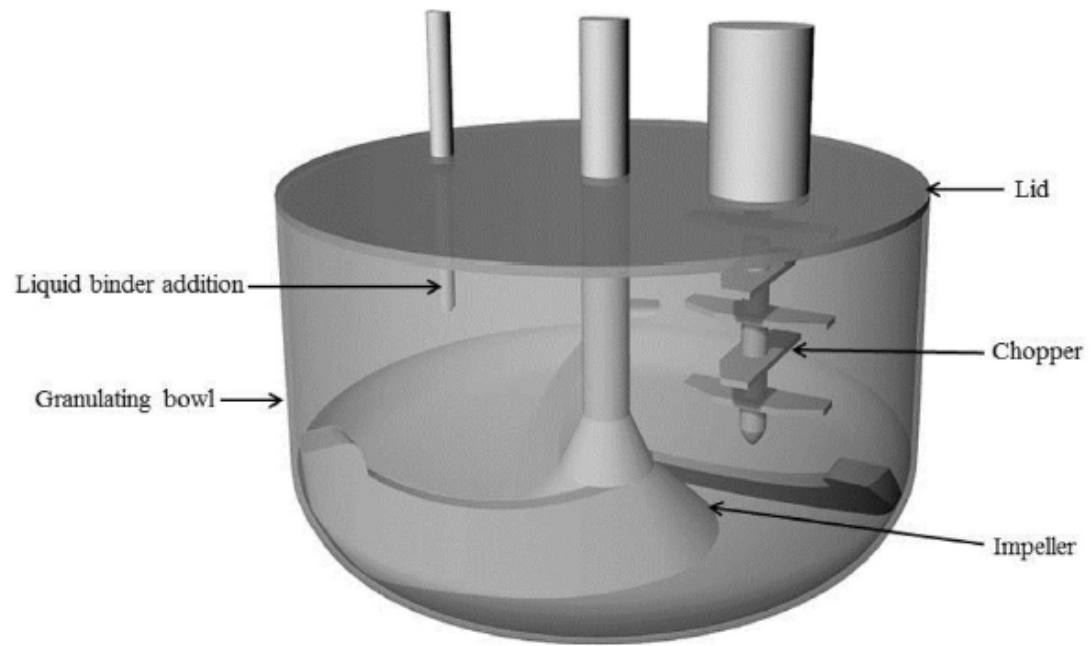


Fig.2 Schematic view of a typical high shear granulator. ¹²⁾

2. 実験試料

本研究では、Table 2 及び Table 3 に示す処方と造粒条件に従い、小スケール（6.8 kg スケール）と大スケール（108 kg スケール）の異なる造粒スケールで試料を調製した。プラセボ試料（Sample A, Sample B 及び Sample C）については、Table 3 に示す造粒条件に従って、賦形剤である lactose monohydrate（Pharmatose[®] 200M、DFE Pharma、以下 Lactose とする）、結合剤である hydroxypropyl cellulose（HPC-L、Nippon Soda Co. Ltd.、以下 HPC とする。）、賦形剤である microcrystalline cellulose（CEOLUS[®] PH 101、Asahi Kasei Corp、以下 MCC とする。）、崩壊剤である low-substituted hydroxypropyl cellulose（LH-21、Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.、以下 L-HPC とする。）を高速攪拌造粒機（容量：25 L もしくは 400 L）を用いて造粒した。造粒後、乾燥減量が 1.0%以下になるまで流動層乾燥機で乾燥し、解砕機で整粒した造粒顆粒の粉体物性や IGC を用いた表面物性を評価した。本研究において、異なる L/S 比（粉体に対する結合剤量の比）の結合溶液（精製水）で造粒することで、造粒の進行度の違いが造粒顆粒特性へ及ぼす影響について評価した。また、造粒条件の違いが重要な製剤特性の一つである溶出性に与える影響を評価する為に、化合物 A（Astellas Pharma Inc.）を含む実薬試料（Sample #1、Sample #2 及び Sample #3）を調製した。Table 1 に示す通り、API を含む実薬試料は、賦形剤である lactose monohydrate（Pharmatose[®] 200M、DFE Pharma）の一部を化合物 A で置き換えた処方であり、調製方法も Table 2 に示すプラセボ試料と同様な方法で調製した。

実薬試料である Sample #1、Sample #2 及び Sample #3 については、得られた造粒顆粒に賦形剤、崩壊剤、滑沢剤を加えて混合した後、楕円杵を用いて同条件（錠剤質量：450 mg、錠剤厚み：5.00 mm）で成形した後、HPMC ベースのコーティング基剤でフィルムコーティングした。また、加湿条件下の解放状態で一定期間保管後（Sample #1 と sample

#2 : 30°C75%RH 条件下で 4 週間、Sample #3 : 40 °C75%RH 条件下で 4 週間) の溶出性も評価した。

Table 2 Formulation of study sample.

Material	%	
	Placebo Sample	Active Sample
Compound A	0	31
Lactose monohydrate (Lactose)	80	49
Hydroxypropyl cellulose (HPC)	3	3
Microcrystalline cellulose (MCC)	6	6
Low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC)	11	11
Total	100	100

Table 3 Target granulation conditions.

Sample lot number	Condition 1	Condition 2	Condition 3
	A: Placebo #1: Active	B: Placebo #2: Active	C: Placebo #3: Active
Scale of high shear granulator	25 L	25 L	400 L
Granulation scale	6.8 kg	6.8 kg	108 kg
Impeller speed	180 rpm	180 rpm	106 rpm
Liquid to Solid ratio (L/S ratio)	24.7 %	36.4 %	24.7%
Water addition rate	7.3 %/min	7.3 %/min	7.3 %/min
Total granulation time (Water addition time)	4.4 min (3.4 min)	6 min (5 min)	4.4 min (3.4 min)

3. 結果及び考察

3.1. 従来の評価方法

造粒スケールが 6.8 kg の場合において、L/S 比が異なる実薬試料である Sample #1 と Sample #2 のフィルムコーティング錠を加湿条件下で保管した結果、造粒時の L/S 比が 36.4 %である Sample #2 の溶出速度は、L/S 比が 24.7 %である Sample #1 より遅く、加湿下保管後には崩壊不良を伴う溶出遅延が認められた (Fig. 3)。

Sample #1 と Sample #2 の造粒顆粒の粒度分布を Fig.4 に示す。L/S 比が 24.7%の Sample #1 の粒度分布は L/S 比が 36.4%の Sample #2 と比較して小さく、L/S 比の違いにより造粒の進行の程度が異なることを示した。Fig.5 に示す通り、この粒度分布の結果の差は、造粒中における造粒機のインペラーに掛かる負荷電流値の変化が Sample #2 の方が大きいという傾向とも一致した。

Sample #1 と Sample #2 の造粒顆粒の粒度別定量値の結果を Fig.6 に示す。L/S 比によって粒度別定量の傾向が異なった。75 μ m pass の分画の定量値に違いが認められ、L/S 比が大きい Sample #2 の方が各分画間の定量値の変化が小さかった。一方で、造粒顆粒表面の外観を観察したところ (Fig.7)、L/S 比の違いによる造粒顆粒表面の状態に変化を見つけることはできなかった。

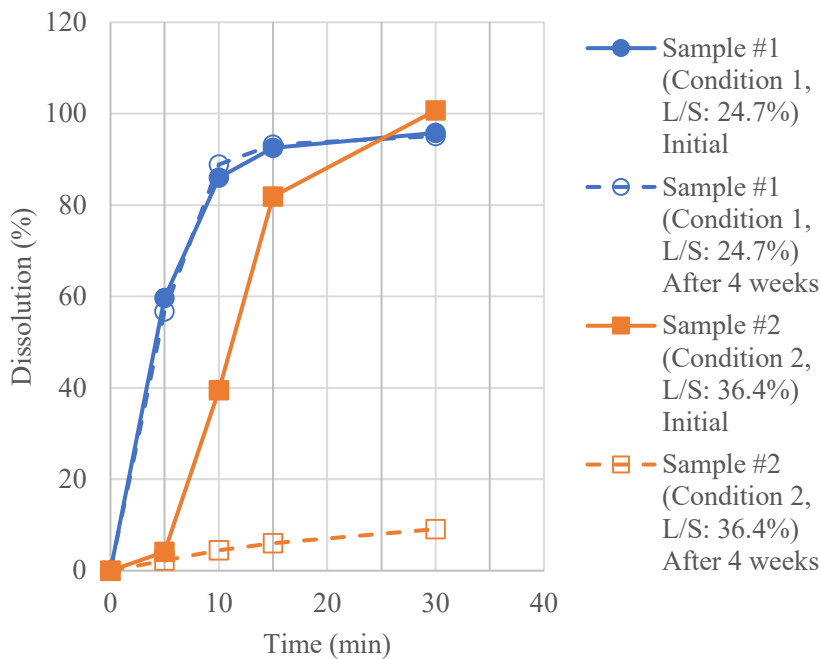


Fig.3 Dissolution profile of Sample #1 and Sample #2 stored for 4 weeks under high humidity conditions (30 °C75%RH). Average, n=6.

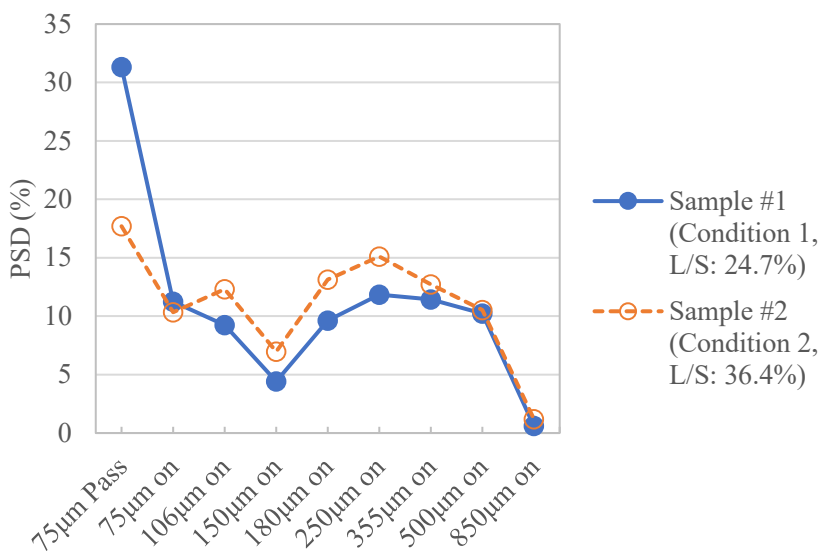


Fig.4 Particle size distribution of granulated Sample #1 and Sample #2. Sample #1, L/S ratio: 24.7%; Sample #2, L/S ratio: 36.4%.

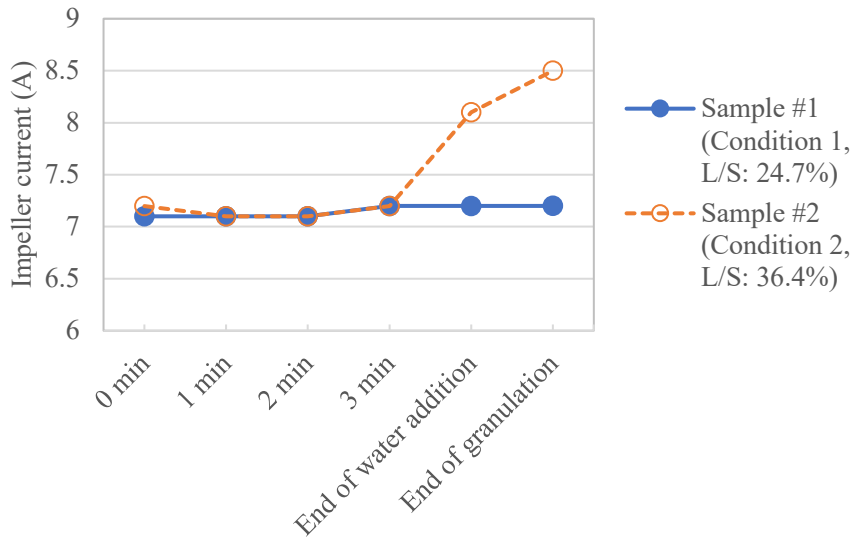


Fig.5 Profile of impeller current during granulation of Sample #1 and Sample #2. Sample #1, L/S ratio: 24.7%; Sample #2, L/S ratio: 36.4%.

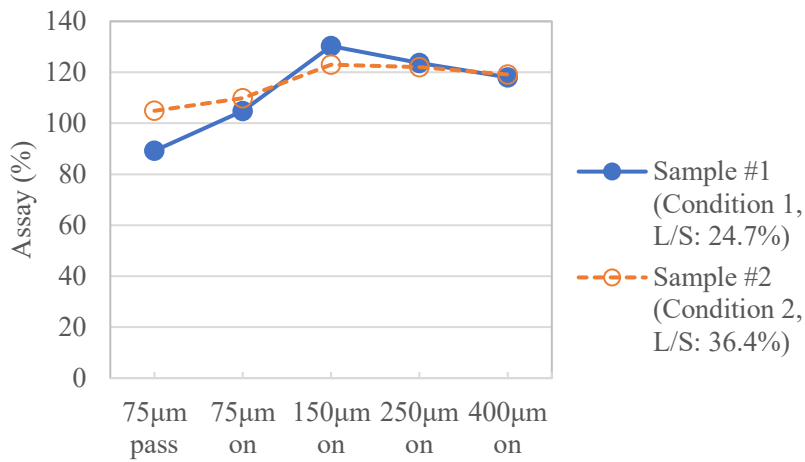
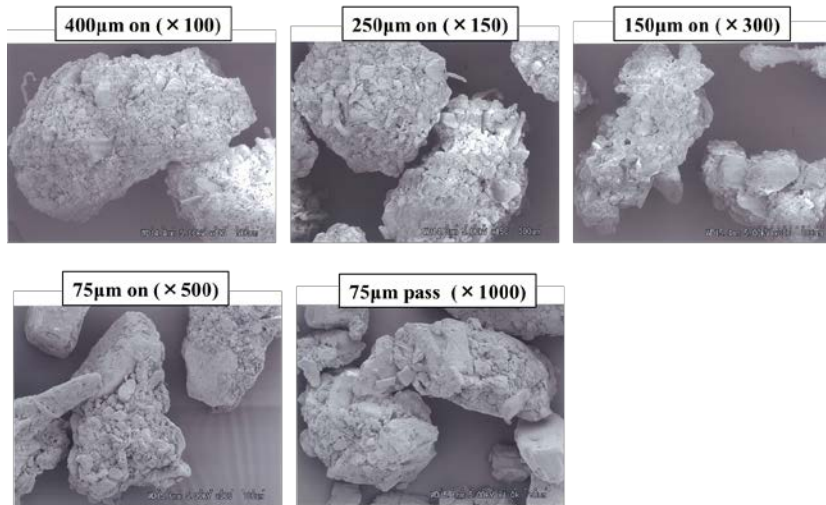


Fig.6 Sieve cut assay of granulated Sample #1 and Sample #2. Sample #1, L/S ratio: 24.7%; Sample #2, L/S ratio: 36.4%. Average, n=2.

(A)



(B)

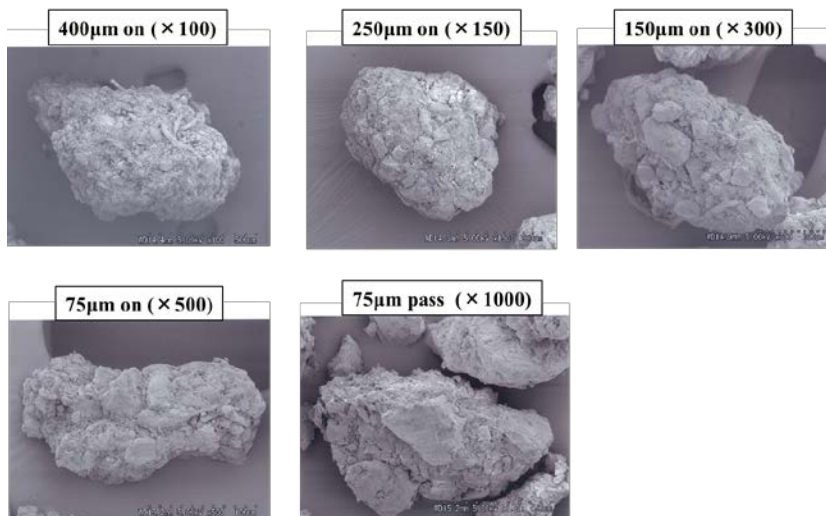


Fig.7 SEM image of samples at different sieve sizes. (A) Sample #1, L/S ratio: 24.7%; (B) Sample #2, L/S ratio: 36.4%.

Fig.5 で示した通り、造粒中に湿塊造粒顆粒を攪拌するインペラーに掛かる負荷の程度をモニタリングすることは、造粒の進行度をモニタリングするうえで有効な方法である¹³⁾。しかしながら、プロセスパラメーターであるインペラーへの負荷値をモニタリングすることで造粒の進行度を比較することができても、造粒条件の変化が造粒顆粒の表面物性にどのように影響を与えたのかを説明することは容易ではない。また、造粒機の設備仕様やサイズが異なる場合、設備固有のプロセスパラメーターであるインペラーへの負荷値のみで比較することは難しい。

造粒の進行状態の差を評価する場合、造粒顆粒の粒度分布の評価は非常に簡便で有用な方法である。しかしながら、顆粒粒度は、顆粒の質的变化を説明するには十分な管理指標とは言えない。また、Fig.6 に示す通り、API の粒度別定量を評価することで、造粒顆粒物性の偏析を評価することができる有用な情報を得ることができるが、複数の添加剤より構成される造粒顆粒の構成比率や表面状態の変化を十分に評価できているとは言えない。従って、適切な造粒管理を達成する為には、造粒顆粒表面の状態変化を定量的に評価することができる指標が必要と考えられる。

3.2.IGC を用いた評価方法

実薬試料 (Sample #1 と Sample #2) と同様に L/S 比を変化させたプラセボ試料の Sample A (L/S 比 : 24.7%) と Sample B (L/S 比 : 36.4%) の粒度分布を Fig.8 に示す。実薬試料と同様 (Fig.4) 、プラセボ試料においても L/S 比が大きいほど粒度が大きくなった。

Fig.9 に Sample A と Sample B の SFE の分散成分と極性成分の結果を示す。どちらの試料においても極性成分と比較して分散成分の方が大きかったが、L/S 比の違いによる試料間の SFE に違いは認められなかった。

次に、Sample A と Sample B の造粒顆粒を異なる目開きの篩で篩別した粒度別の試料の SFE の分散成分と極性成分の結果を Fig.10 に示す。SFE の分散成分には粒度と L/S 比の違いによる変化は認められなかった。一方で、SFE の極性成分では、大きい粒度の分画の試料の方が極性成分の値が大きく、Sample A よりも L/S 比が大きい Sample B の方が各分画の極性成分が大きかった。これらの結果より、造粒が進行することで、造粒顆粒表面の SFE の極性成分が増加することが明らかとなった。

Fig.9 において、粒度による篩別前の L/S 比が異なる試料の SFE に違いが認められなかった理由として、IGC による試料表面の SFE の検知力の特徴による可能性が考えられる。本研究における IGC の測定条件の様に、各プローブガスを無限希釈状態で注入して測定した場合、粒子群の中で高エネルギー領域を検知する傾向があるという報告がある^{7), 15)}。従って、造粒顆粒の様に異なる表面物性を有する不均一な粉体の集合体の場合、顆粒の大きさ等の特定の粉体物性で試料を分類して評価することで、不均一な粉体物性を有する試料の表面物性をより適切に IGC で評価できると考えられた。

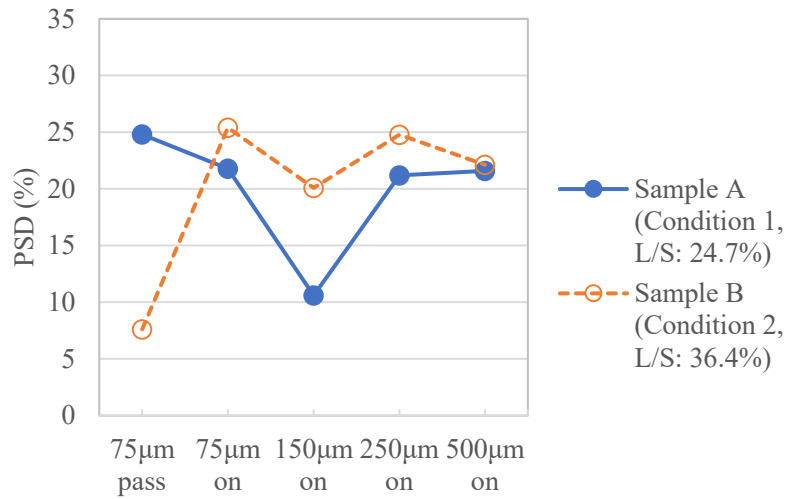


Fig.8 Particle size distribution of granulated Sample A and Sample B. Sample A, L/S ratio: 24.7%; Sample B, L/S ratio: 36.4%.

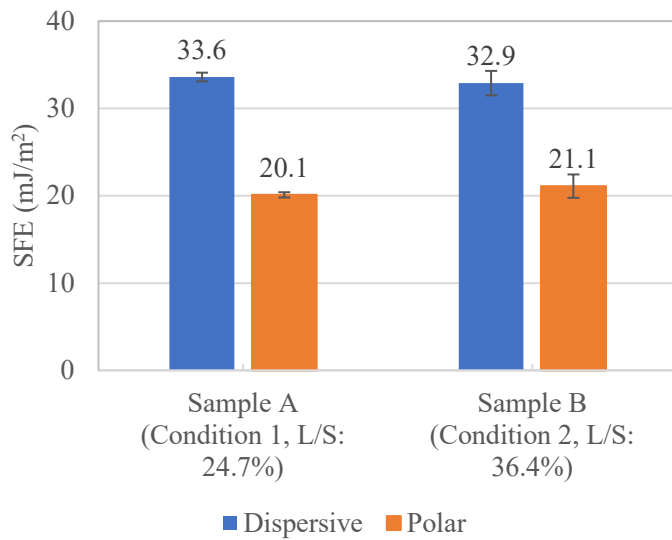
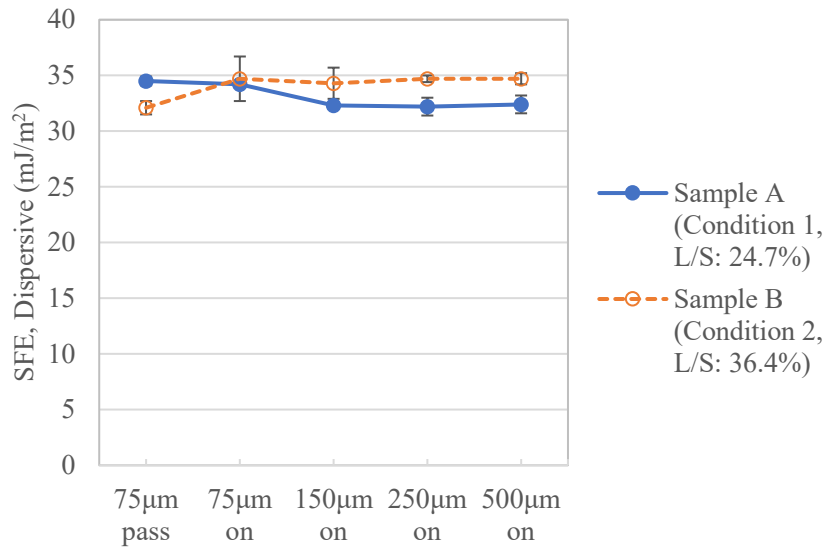


Fig.9 Dispersive SFE and polar SFE in Sample A and Sample B. Sample A, L/S ratio: 24.7%; Sample B, L/S ratio: 36.4%. Average \pm standard deviation, n=3.

(A)



(B)

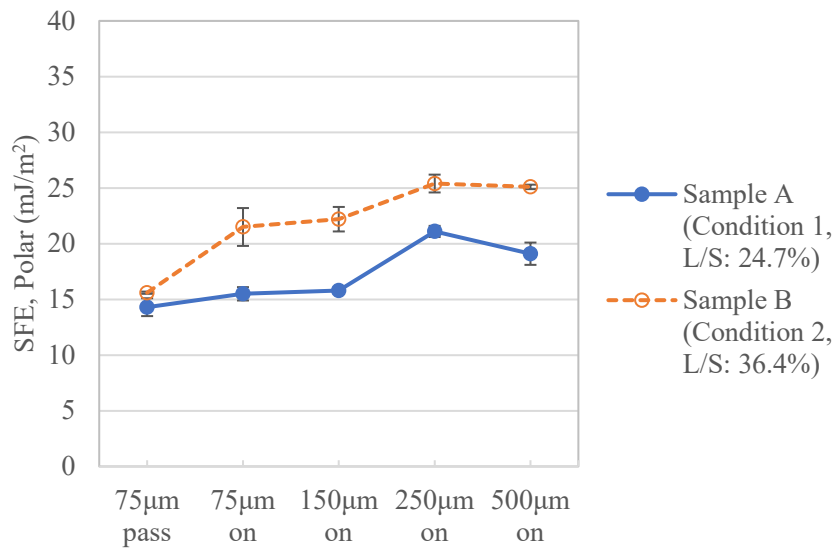


Fig.10 Dispersive SFE (A) and polar SFE (B) of sieved Sample A and sieved Sample B.

Sample A, L/S ratio: 24.7%; Sample B, L/S ratio: 36.4%. Average \pm standard deviation, n=2.

各種添加剤と、Sample A と Sample B に用いた添加剤を Table 2 に従った比率で混ぜて調製した物理混合品 (physical mixture) と、造粒顆粒 (Sample A と Sample B) の SFE の分散成分と極性成分を評価した結果を Fig.11 に示す。物理混合品の SFE の極性成分と比較して、造粒品の極性成分の値が大きかった。この結果は、造粒が進行することで造粒顆粒表面の SFE の極性成分が増加した結果 (Fig.10) と一致した。また、結合剤である HPC の SFE の極性成分が分散成分と比較して大きかったことより、造粒工程を経ることによる極性成分の増加に HPC の関与の可能性が示された。また、SFE の極性成分の増加は、極性を示す OH 基を有する HPC を含む試料を攪拌造粒法で造粒した場合に、SFE の極性成分が増加したと報告した Furudate らの結果とも一致している¹⁶⁾。

Cai らは¹⁷⁾、HPC は粒度、顆粒強度、顆粒の溶出性といった造粒顆粒物性の変化に大きな役割を担っており、高速攪拌造粒機による造粒時の HPC の溶解速度の違いが顆粒物性の変化に影響を及ぼすと主張している。本研究では、L/S 比を変化させることで造粒の進行の程度を変化させて評価した。実際に、攪拌造粒後の流動層乾燥機による乾燥工程で一定の乾燥状態に達するまでの時間を比較すると、L/S 比が高い Sample B (L/S 比 : 36.4%) の方が Sample A (L/S 比 : 24.7%) よりも長かった。しかしながら、Fig.8 に示す通り、流動層乾燥機を用いた粉体の流動を伴う乾燥を経ても、L/S 比が大きい Sample B の方の顆粒粒度が大きかった。この傾向は、造粒中の HPC の分散状態の違いが顆粒間もしくは顆粒内の結合強度に影響した可能性を示す。従って、造粒顆粒の表面に存在する HPC の特徴を検知することは、造粒の進行状態を評価する上で非常に有用と示唆される。

Hasegawa らは¹⁸⁾、HPC を含有している錠剤を加湿下で保管した場合の崩壊不良への HPC の関与の可能性について考察している。Hasegawa らは、吸湿による錠剤への水の浸

透により HPC が錠剤細孔内で溶解し濃厚液層が形成されることで、錠剤内部への水の浸透が抑制されることによる崩壊が遅延されたと考えた。加湿下で保存した錠剤の崩壊不良に処方成分中の HPC が関与する可能性は、本研究でも認められた溶出遅延にも HPC の分散状態が関与する可能性を支持するものである。

以上より、溶出性や崩壊性の錠剤特性に関与する添加剤の造粒顆粒表面における存在状態を検証することは、最終製剤の品質保証を達成する為に非常に意義があると考えられた。

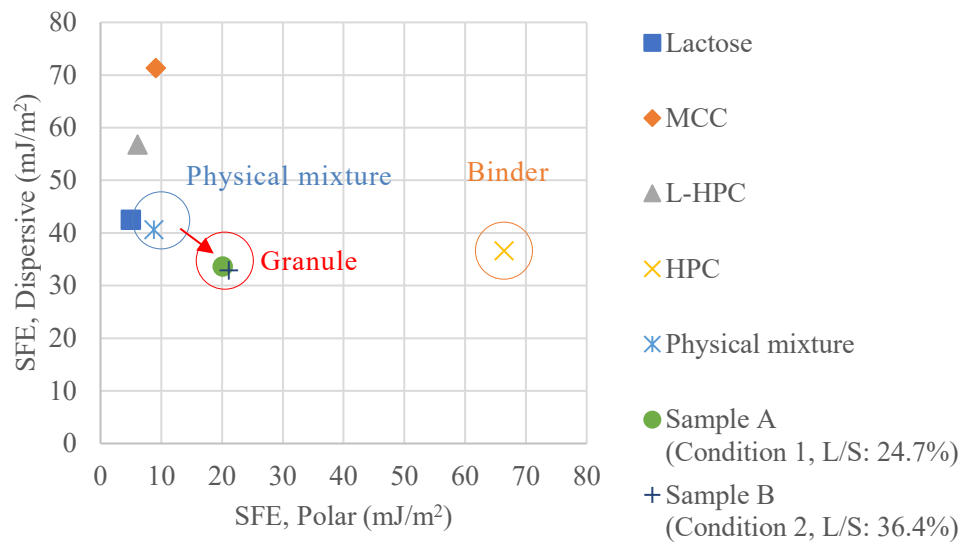


Fig.11 Change of dispersive SFE (A) and polar SFE (B) in each step from physical mixture of each excipient to granulated sample. Each excipient (Average, n=2); physical mixture, mixture of lactose, MCC, L-HPC and HPC with the ratios shown in Table 2 (Average, n=2); Sample A, L/S ratio: 24.7% (Average, n=3); Sample B, L/S ratio: 36.4% (Average, n=3).

3.3. 造粒の進行度に関与する CMA の提案

前述の通り、造粒状態の進行に伴い、顆粒表面の酸-塩基相互作用である SFE の極性成分が変化したことから、SFE の極性成分の算出に用いた極性プローブの specific free energy of adsorption (ΔG_{sp}) の変化を検証した。SFE の極性成分の算出に使用した各試料 (Fig.11 に示した各試料と同じ) において、電子対の受容体である Lewis 酸である chloroform と電子対の供与体である Lewis 塩基である ethyl acetate の ΔG_{sp} を比較した結果を Fig.12 に示す。HPC において、ethyl acetate の ΔG_{sp} に対する chloroform の ΔG_{sp} の割合は、他の添加剤と比較して高かった。また、物理混合品と比較して、造粒工程により chloroform の ΔG_{sp} が増加することが明らかとなった。これらの結果より、造粒の進行に伴い造粒顆粒表面の SFE の極性成分が増加したのは chloroform の ΔG_{sp} の変化によるもので、その変化に HPC が寄与していることが示唆された。

Fig.13 には、6.8kg スケールで造粒した Sample A と Sample B に加えて、108 kg スケールで造粒した Sample C の各分画に篩別した顆粒の chloroform の ΔG_{sp} を示す。Sample A と Sample B の結果の傾向は、Fig.10 (B) に示した SFE の極性成分の結果の傾向と類似した。この結果は、Fig.11 及び Fig.12 で示した通り、造粒の進行に伴う造粒顆粒の SFE の極性成分と Chloroform の ΔG_{sp} の変化に HPC が寄与していることを支持するものである。また、造粒スケールは異なるが L/S 比が同じ 24.7%である Sample A と Sample C の chloroform の ΔG_{sp} の傾向は類似していた。従って、造粒顆粒における chloroform の ΔG_{sp} を IGC で評価することで、造粒スケールが異なる試料の場合においても、HPC の分散状態に着目した造粒表面物性の変化を評価できることを示すことができた (Fig.14)。

また、プラセボ試料である Sample B (L/S 比 : 36.4%) の chloroform の ΔG_{sp} が Sample A (L/S 比 : 24.7%) よりも大きかったことから (Fig.13)、プラセボ試料 Sample B の類

似処方と同じ L/S 比 36.4% で調製した実薬試料の Sample #2 の崩壊不良を伴う溶出遅延は (Fig.3) 、造粒顆粒表面上に HPC が過度に分散した過度な造粒状態 (over-granulation) が原因であると推察する。さらに、Sample #1 と同じ L/S 比 24.7% で造粒スケールが異なる Sample #3 の加湿条件下で保管後の溶出性の結果を Fig.15 に示すが、L/S 比が同じ 24.7% の Sample #1 と同様、Sample #3 においても溶出遅延は認められなかった。この結果は、Fig.13 の結果が示す通り、Sample #1 と Sample #3 の類似処方のプラセボ試料である Sample A と Sample C の chloroform の ΔG_{sp} の傾向が同じであったことと一致した。

以上より、本研究で検証した HPC を含む試料において、chloroform の ΔG_{sp} は造粒状態のリスクアセスメントに有用な指標であることを示すことができたことから、chloroform の ΔG_{sp} を造粒の進行に関与する CMA とした。

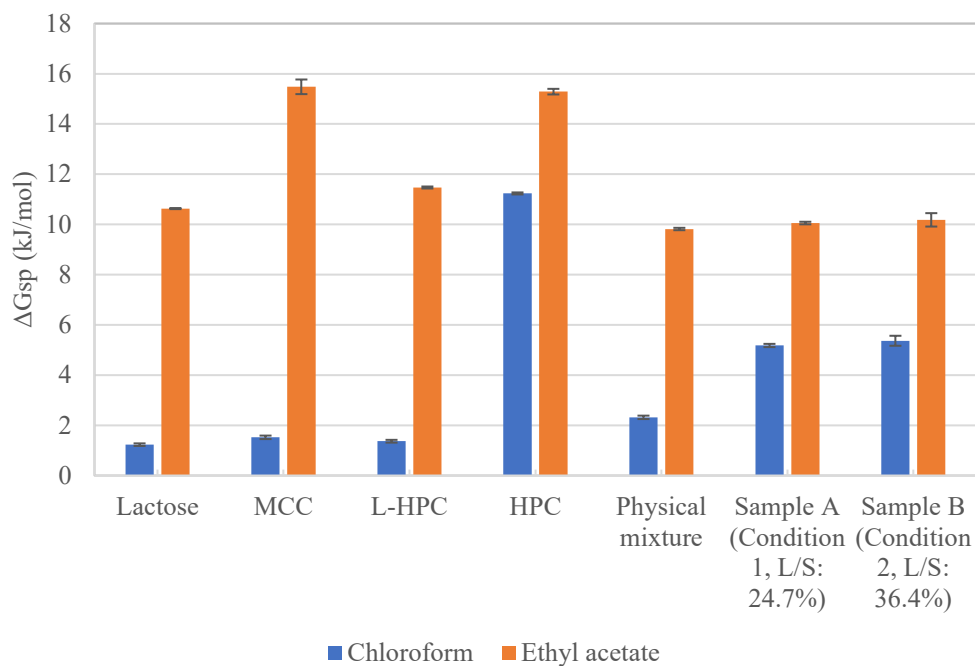


Fig.12 Comparison of the ΔG_{sp} of chloroform and ethyl acetate in each excipient, physical mixture of each excipient and granulated sample. Each excipient (Average \pm standard deviation, n=2); Physical mixture, mixture of lactose monohydrate, MCC, L-HPC and HPC with the ratio shown in Table 2 (Average \pm standard deviation, n=2); Sample A, L/S ratio: 24.7% (Average \pm standard deviation, n=3); Sample B, L/S ratio: 36.4% (Average \pm standard deviation, n=3).

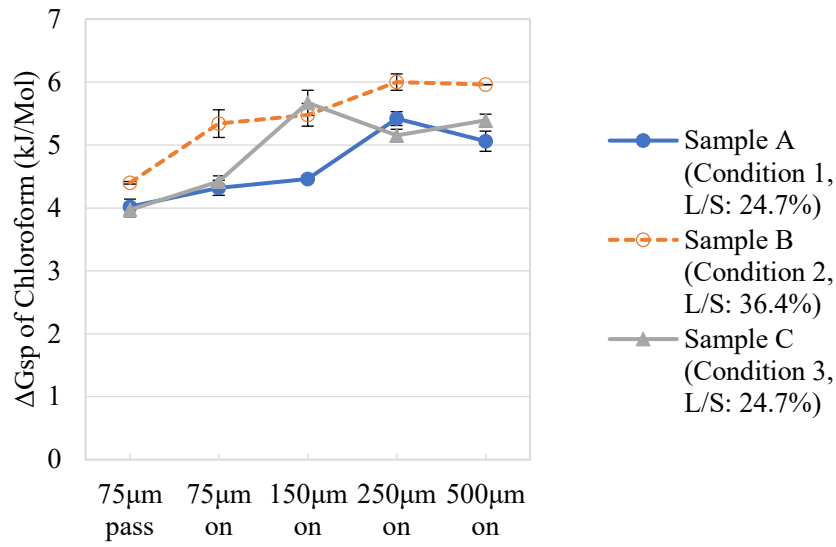


Fig.13 ΔG_{sp} of chloroform in sieved Sample A, Sample B and sieved Sample C. Sample A, L/S ratio: 24.7%; Sample B, L/S ratio: 36.4%; Sample C, L/S ratio: 24.7%. Average \pm standard deviation, n=2.

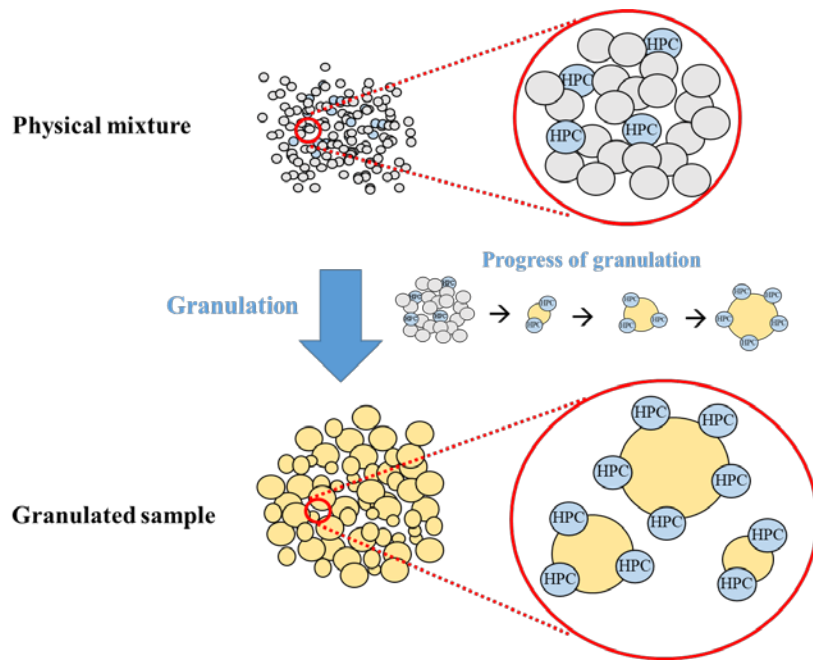


Fig.14 Detection of the contribution level of HPC in granulated sample to the granulation progress by analysis of the ΔG_{sp} of chloroform by IGC.

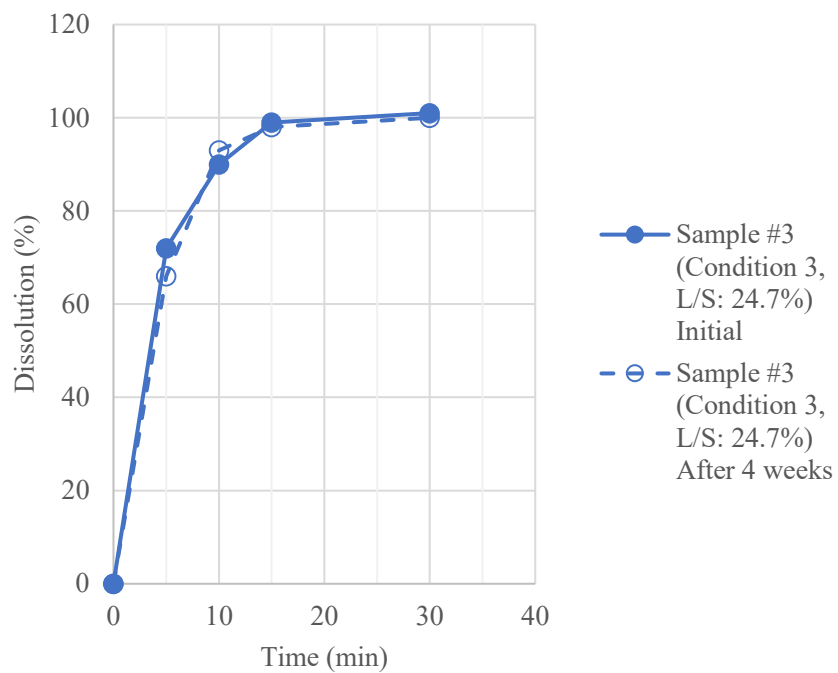


Fig.15 Dissolution profile of Sample #3 stored for 4 weeks under high humidity conditions (40 °C75%RH). Average, n=6.

3.4. 造粒度と偏析度の提案

前述の通り、chloroform の ΔG_{sp} で造粒の進行状態を評価することができた。そこで、chloroform の ΔG_{sp} の変化に着目して、物理混合品の表面物性から造粒顆粒の表面物性への変化を造粒度 (granulation level) と定義した。また、chloroform の ΔG_{sp} の変化に着目した造粒状態の偏りの程度を偏析度 (segregation level) と定義した。

以下に各粒度の分画における造粒度 (造粒度分布) の算出方法を示すが、HPC に対する chloroform の ΔG_{sp} (11.23 kJ/mol) を造粒度の最大値 (100 %) として、物理混合品に対する chloroform の ΔG_{sp} (2.32 kJ/mol) を造粒度の最小値 (0 %) として、造粒状態を定量化した。さらに、各分画に篩別した試料の造粒度に、各分画の試料の粒度分布の重量比を掛け合わせて、各分画の結果を足し合わせた値を試料全体の造粒度と定義した。

造粒度分布 (各分画における造粒度) の算出式

Granulation level of sieved sample (G) (%)

$$= (\Delta G_{sp \text{ Test sample (sieved)}} - \Delta G_{sp \text{ Physical mixture}}) / (\Delta G_{sp \text{ HPC}} - \Delta G_{sp \text{ Physical mixture}}) \times 100$$

$\Delta G_{sp \text{ Test sample (sieved)}}$: 粒度違いの各分画の造粒サンプルに対する chloroform の ΔG_{sp}

$\Delta G_{sp \text{ Physical mixture}}$: 物理混合品に対する chloroform の ΔG_{sp} (2.32 kJ/mol)

$\Delta G_{sp \text{ HPC}}$: HPC に対する chloroform の ΔG_{sp} (11.23 kJ/mol)

造粒度の算出式

$$\text{Granulation level } (\bar{G}) (\%)$$

$$= \sum ((\Delta G_{\text{sp Test sample (sieved)}} - \Delta G_{\text{sp Physical mixture}}) / (\Delta G_{\text{sp HPC}} - \Delta G_{\text{sp Physical mixture}}) \times W) / \sum$$

W

$$= \sum (G \times W) / \sum W$$

G : 粒度違いの各分画における造粒度 (Granulation level of sieved sample) (%)

W : 粒度違いの各分画における重量比 (%)

Thiel らは¹⁹⁾、粒度別の API の含量%と造粒顆粒の粒度分布の重量比から算出する De-mixing potential (DP%) を提案し、不均一な粒度から構成される造粒顆粒に存在する API の偏析の程度を評価した。ここでは、粒度分布の各分画の重量の割合を W (%)、各分画における API の含量%を P (%) で示す。

De-mixing potential の算出式

$$\text{DP}\% = 100 / \bar{P} \times \sqrt{(\sum (W/100 \times (P - \bar{P})^2)}$$

$$\bar{P} = \sum (P \times W) / \sum W$$

偏析度の算出については、Thiel らが提案した de-mixing potential (DP%) の考えを応用し、API の偏析に着目するのではなく、造粒顆粒の表面に存在している HPC に関連する表面状態の偏析に着目した。

偏析度の算出の式

Segregation level (%)

$$= 100 / \bar{G} \times \sqrt{(\sum (W/100 \times (G - \bar{G})^2)}$$

Fig.16 に Sample A、Sample B 及び Sample C の造粒度分布を示す。結果の傾向は、Fig.13 に示した Chloroform の ΔG_{sp} と類似しているが、造粒度を算出することで、定量的な指標へ変換することができた。各試料の造粒度の比較の結果を Fig. 17 に示すが、L/S 比が大きい Sample B の方が Sample A や Sample C よりも造粒度が大きかった。Fig.18 には、各試料の偏析度を比較した結果を示す。L/S 比が大きい Sample B の方が、偏析度が小さいことを示すことができた。

質的変化の指標である chloroform の ΔG_{sp} と量的変化の指標である粒度分布の結果を考慮し、造粒状態を定量的に示す造粒度だけではなく偏析度を算出することで、異なる大きさと不均一な表面物性を有する粒子の集合体である造粒顆粒の表面物性を適切に評価することができた。

以上より、本研究で提案した造粒度と偏析度の評価手法は、造粒の進行度を定量的に評価することを可能とする指標と考えられた。

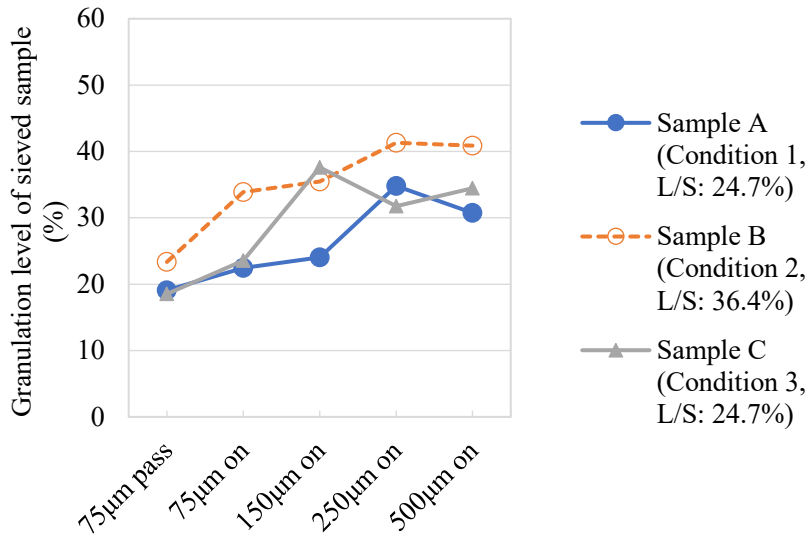


Fig.16 Granulation level of sieved Sample A, sieved Sample B and sieved Sample C. Sample A, L/S ratio: 24.7%; Sample B, L/S ratio: 36.4%; Sample C, L/S ratio: 24.7%.

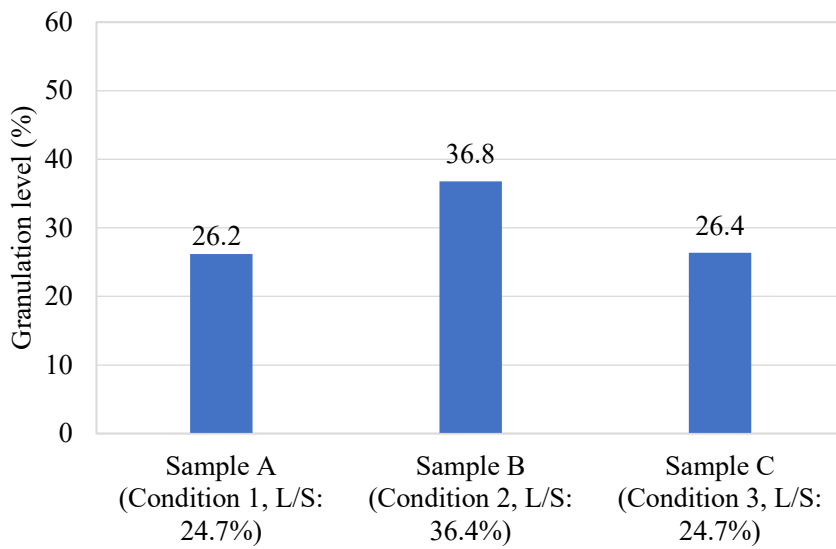


Fig.17 Comparison of granulation level of Sample A, Sample B and Sample C. Sample A, L/S ratio: 24.7%; Sample B, L/S ratio: 36.4%; Sample C, L/S ratio: 24.7%

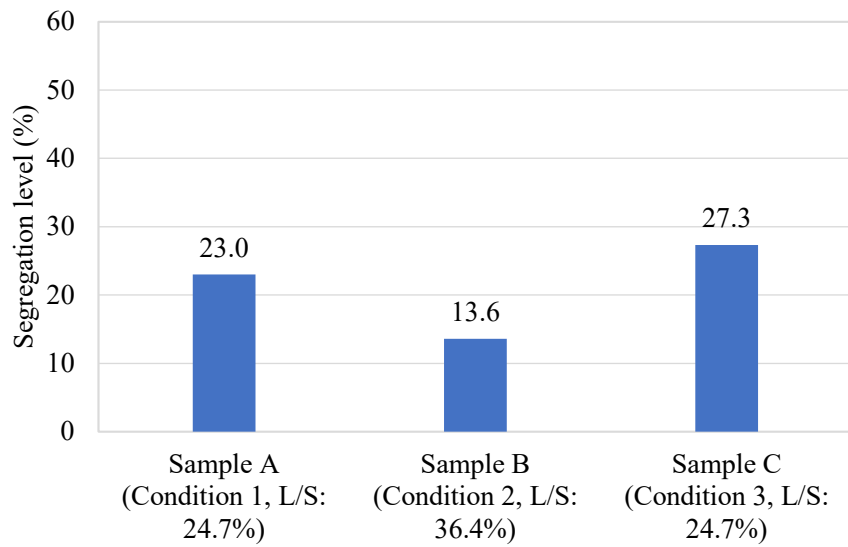


Fig.18 Comparison of segregation level of Sample A, Sample B and Sample C. Sample A, L/S ratio: 24.7%; Sample B, L/S ratio: 36.4%; Sample C, L/S ratio: 24.7%.

4. 結論

本研究において、高速攪拌造粒機による造粒が進行することで、造粒顆粒の chloroform の ΔG_{sp} が増加した。その変化は結合剤である HPC の造粒顆粒表面上での分散状態の変化に起因していることを示すことができた為、chloroform の ΔG_{sp} を造粒の進行に関連する CMA と新たに定義することができた。

さらに、造粒の進行に伴う質的变化の指標である chloroform の ΔG_{sp} と量的変化の指標である粒度分布の変化を考慮し、造粒状態を示す定量的指標として造粒度と偏析度を提案することができた。造粒スケールに依存しない定量的指標を算出することで、造粒条件の違いによる造粒顆粒の表面状態の変化や、造粒スケールが異なる試料間の造粒顆粒の表面物性を比較することができた。

以上より、中間製品の表面物性に注目した定量的指標を用いて製剤品質のリスクアセスメントを実施することは、初期製剤設計段階からの品質の一貫性を保証する上で非常に有用な手法であると示すことができた。

第2章 滑沢剤混合工程における滑沢度の評価

1. 緒言

経口固形製剤の製造において、滑沢剤との混合は重要な工程である。滑沢剤を添加し粉体の流動性を向上させることで、有効成分の均一性を保証することができる。

汎用されている滑沢剤の一つの疎水性成分である MgSt と過度に混合することで、錠剤の成形性の低下や、濡れ性の低下による溶出遅延等の品質不良を引き起こす場合がある²⁰⁾。一方で、MgSt との混合が不足すると、打錠工程中に打錠粒が金属杵表面に固着し錠剤外観不良が生じる打錠障害（スティッキング）を引き起こし、重度なスティッキングの場合には打錠工程を中断する必要がある。打錠速度を遅くし圧縮時間を長くすることでスティッキングを軽減できる場合もあるが^{21), 22)}、商用生産時の生産効率を下げ、医薬品の安定供給だけではなく、経済的な損失も引き起こす。

その為、製剤開発の段階よりスティッキングのリスクを検知し、そのリスクを定量的に評価できる手法を確立することは、安定した品質を保証するという点からも非常に意義がある。

本章では、滑沢剤との一定時間混合後に打錠工程でスティッキングが認められた現象に着目した。滑沢剤である MgSt との混合による試料表面の物性変化を IGC で評価し、スティッキングに關与する CMA の特定と、スティッキングに影響する滑沢度を定量的に評価できる指標を提案することを目的とした。

2. 実験試料

本研究では、化合物 A (Astellas Pharma Inc.) と賦形剤である mannitol (PEALITOL[®] 50C、Roquette) とその他添加剤とともに流動層造粒機 (15.1 kg スケール) を用いて造粒顆粒を得た。滑沢剤である MgSt (PARTEC LUB MST EMPROVE[®]、Merck) を造粒顆粒に対して処方比率 1.0% で添加し、120L の混合容器で 12 rpm の回転速度で混合した。その後、錠剤質量が 180 mg になるようにラウンド型の杵を用いてロータリー式打錠機で打錠した。

3. 結果及び考察

3.1. 従来の評価手法

異なる製造条件で調製した Sample A と Sample B の造粒条件、混合条件及び打錠条件を Table 4 に示す。Sample A と Sample B とともに 1.0 kN の低圧で打錠を実施し、錠剤硬度も約 15 N 程度となる低圧条件下で打錠を実施した。Sample A の打錠時において、打錠開始直後にスティッキングが認められた。

Sample A と Sample B の粉体特性と錠剤特性の結果を Table 5 に示す。スティッキングが生じた Sample A において、5.0 kN まで打圧を上げた場合でもスティッキングは改善しなかった。一般的に、低圧条件下で打錠することでスティッキングリスクが高くなる²¹⁾、²³⁾。その為、本研究のように、低圧条件下で評価することで、打錠粒のスティッキングのリスクをより厳しく評価できると考えられた。

Sample A でスティッキングが生じた原因として、Sample A と Sample B の粒度分布には大きな違いは認められなかったことから (Table 6)、Sample A の方が Sample B よりも滑沢剤との混合時間が短かったことが原因として考えられる。混合時間が滑沢剤による滑沢性効果の差を引き起こした可能性は、混合時間を長くすることによる混合後の圧縮率 (Compressibility) の低下と成形後の硬度 (Hardness) の低下が認められていることから支持される (Table 5)。一方で、滑沢性効果が十分ではない Sample A においても、同じ混合時間で混合した後の主薬均一性は良好で Sample B と同様な結果であった。この結果は、混合工程の終点を考える場合、主薬の混合性の終点と滑沢剤による滑沢性効果の終点には時間差が生じていることを示している。

以上より、滑沢性効果 (滑沢度) を評価する上で汎用的に用いられている粉体特性や錠剤特性の評価は非常に有用な手法であるが、十分ではない。スティッキングの発生の有無

に影響する MgSt の関与に注目し、スティッキングに関与する試料粉体の表面物性を特定することができれば、スティッキングの発生リスクをより適切に評価できると考えられる。

Table 4 Study design.

Sample	Granulation		Blending	Compression	Sticking
	Product temperature (°C)	Spray pressure (MPa)	Blending time (Minutes)	Press force (kN)	(Yes/No)
A	35	0.4	10	1.0	Yes
B	41	0.4	30	1.0	No

Table 5 Physical properties of Sample A and Sample B.

Sample	Blend					Tablet
	D50 (µm)	Flowability		Blend uniformity		Hardness
		Compressibility (%)	Hausner ratio (-)	Ave. (%)	RSD (%)	Ave. (N)
A	134.1	18.7	1.23	98.7	0.3	22.5
B	135.0	16.9	1.20	96.6	0.4	13.9

Table 6 Particle size distribution of Sample A and Sample B.

	Frequency (%)	
	Sample A	Sample B
500µm on	0.00	0.00
355µm on	0.38	0.59
250µm on	2.73	3.79
180µm on	14.43	17.53
150µm on	20.66	17.53
106µm on	32.75	31.07
75µm on	20.66	18.73
63µm on	3.90	3.58
63µm pass	4.49	7.18

3.2. IGC を用いた評価手法

3.2.1. SFE に注目した評価

滑沢剤混合 10 分でスティッキングが認められた Sample A の一部 (2 kg) を小スケールの 20 L の混合容器で 10 分及び 30 分追加混合した。追加 10 分 (計 20 分) 混合した後に 1.0 kN の低圧で打錠したがスティッキングは認められなかった。

Sample A の追加混合を含めた混合時の SFE の分散成分と極性成分の推移を Fig.19 に示す。SFE の極性成分と比較して、SFE の分散成分の値が大きかった。また、分散成分については、混合時間が経過することで低下が認められ、スティッキングが改善された 20 分時点で定常に達した。

SFE の分散成分の経時的な変化に対して、粉体の物理特性である Compressibility と Hausner ratio の変化を比較した結果を Fig.20 及び Fig.21 に示す。Compressibility と Hausner ratio も混合時間が経過するにつれて低下が認められたが、SFE の分散成分の変化と異なり、スティッキングの改善のタイミングとは一致しなかった。

Swaminathan らは⁹⁾、結晶セルロースと MgSt を混合した試料を IGC で測定した場合、SFE の分散成分が低下することを報告した。Fujinuma らは²⁴⁾、試料と金属製の杵間の付着性を評価する方法として SFE に着目し、評価試料と杵表面の SFE の分散成分同士と極性成分同士がそれぞれ近い値であれば互いの親和性が高く、杵付着性も高いことを示した。さらに、Fujinuma らは²⁴⁾、金属製の杵の SFE は極性成分よりも分散成分の方が高いことも示した。これらの報告より、金属杵との親和性を評価する上でも粉体試料の SFE の分散成分の変化を評価することは有用であると考えられた。

また、Compressibility と Hausner ratio といった粉体試料の流動性指標の変化よりも、IGC による SFE の分散成分の方が早く定常状態に達したことから、IGC による評価の方

が粉体表面物性の変化をより感度良く検知できており、IGCによるSFEの評価の有用性を示すことができた。

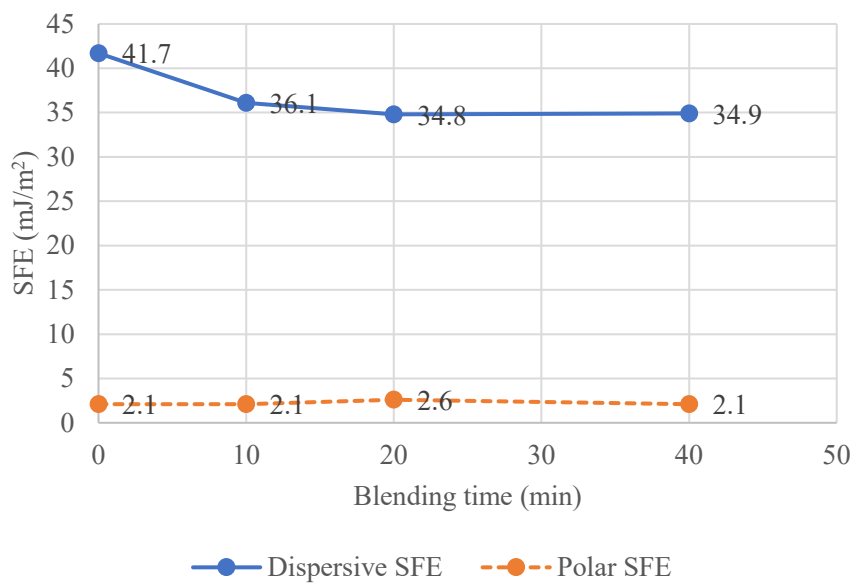


Fig.19 Dispersive SFE and polar SFE of Sample A at blending time points (0, 10, 20 and 40 minutes). Average, n=2.

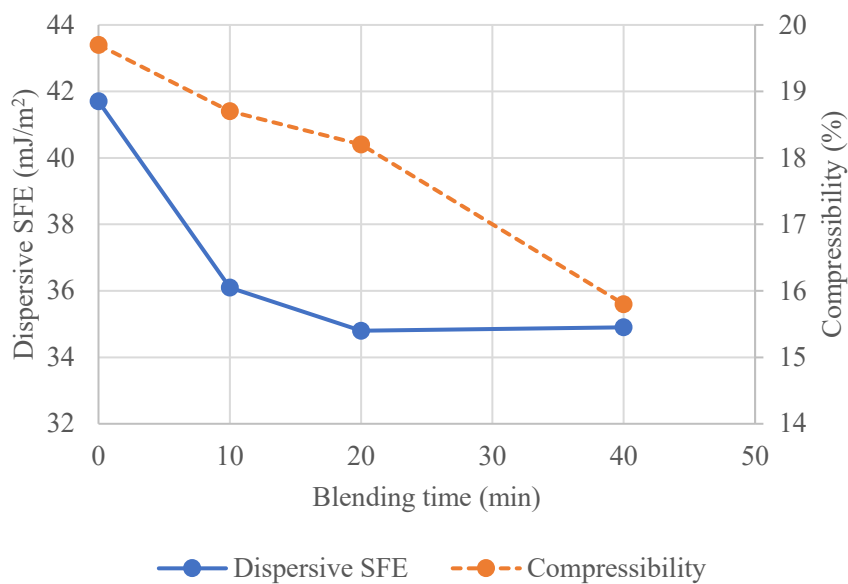


Fig.20 Dispersive SFE and compressibility of Sample A at blending time points (0, 10, 20 and 40 minutes). Average, n=2 (Dispersive SFE) and n=1 (Compressibility).

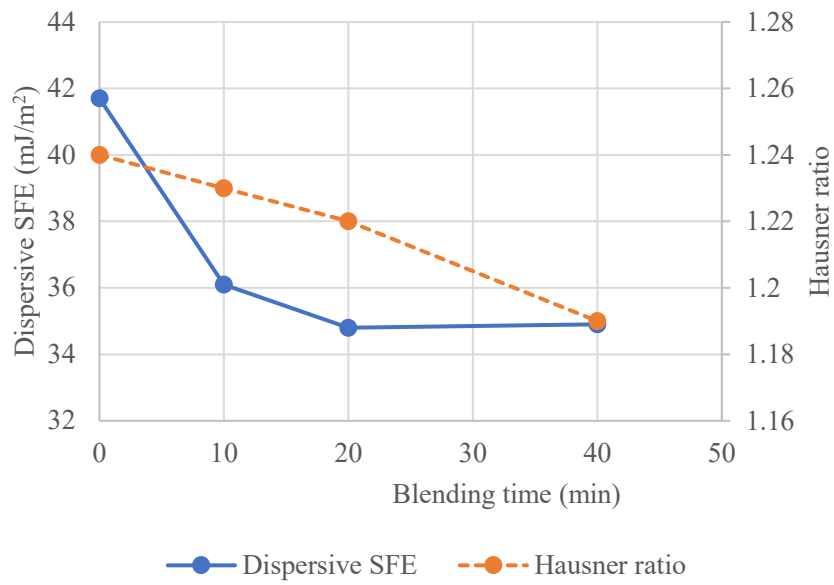


Fig.21 Dispersive SFE and Hausner ratio of Sample A at blending time points (0, 10, 20 and 40 minutes). Average, n=2 (Dispersive SFE) and n=1 (Hausner ratio).

3.2.2. 酸-塩基パラメーターに注目した評価

Fig.22 に MgSt との混合前後の Sample A と MgSt の酸-塩基相互作用の指標である K_D/K_A の結果を示す。 K_A は Lewis 酸性（電子受容性）の能力を示し、 K_D は Lewis 塩基性（電子供与性）の能力を示す。滑沢剤との混合後においても混合後の試料表面は酸性を維持したが、塩基性側へ変化していることを確認することができた。

本研究において、SFE の極性成分は極性プローブである chloroform と ethyl acetate を用いて算出し、 K_D/K_A は chloroform と ethyl acetate に加え ethanol を用いて算出した。

SFE の極性成分や K_D/K_A の算出に必要な chloroform と ethyl acetate の ΔG_{sp} は、ethanol の ΔG_{sp} よりも測定結果にばらつきが認められた。そこで、Fig.23 に示す通り、MgSt との混合時の Sample A に対する ethanol の ΔG_{sp} 単独の変化を評価した。その結果、Sample A における SFE の極性成分は滑沢剤混合中には変化しなかったが (Fig.19)、ethanol の ΔG_{sp} は SFE の分散成分と同様な変化を示した。この結果より、複数の極性プローブを利用して測定、算出する SFE の極性成分や K_D/K_A よりも、単一の極性プローブで評価対象の試料の表面物性の変化をより感度良く検知できる事例を示すことができた。

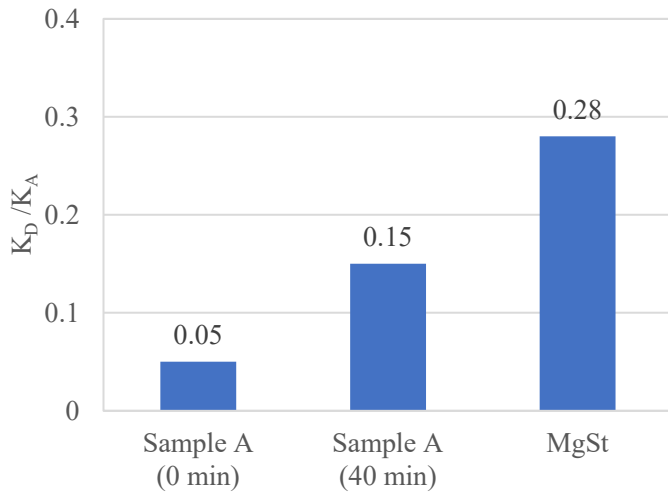


Fig.22 K_D/K_A of Sample A before and after blending with magnesium stearate, and K_D/K_A of magnesium stearate. Average, n=2 (Sample A) and n=1 (MgSt).

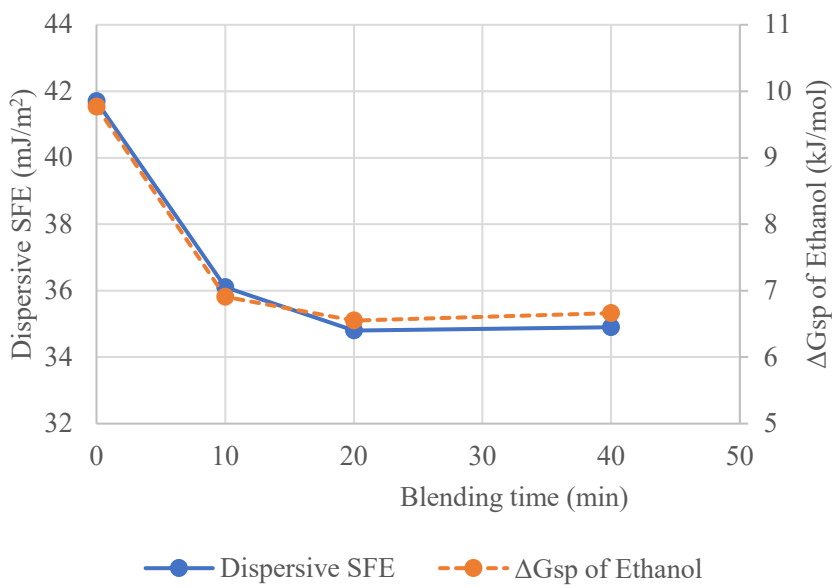


Fig.23 Dispersive SFE and ΔG_{sp} of ethanol in Sample A at blending time points (0, 10, 20 and 40 minutes). Average, n=2.

3.2.3. スティックングに關与する CMA の提案

MgSt との混合前後の Sample A の SFE の分散成分と MgSt の分散成分を比較した結果を Fig.24 に示すが、混合後の Sample A の SFE の分散成分は MgSt の結果とは異なっていた。一方で、Fig.25 には ethanol の ΔG_{sp} の場合を示すが、混合後の ΔG_{sp} は MgSt の ΔG_{sp} に近い値へ変化した。これらの結果より、 ΔG_{sp} は試料表面上に点在している MgSt の存在状態を検知していると考えられ、SFE の分散成分は MgSt との混合で変化した試料全体の表面物性の変化を検知している可能性を示唆する。即ち、SFE の分散成分と ethanol の ΔG_{sp} は異なる表面物性を検知しているが、異なる表面物性の特徴を検知することで、共通の現象下における表面物性の評価の精度と信頼性が向上すると考えられた。

以上より、本研究で検証した MgSt を含む試料において、SFE の分散成分と ethanol の ΔG_{sp} はスティックングのリスクアセスメントに有用な指標であることを示すことができたことから、SFE の分散成分と ethanol の ΔG_{sp} を打錠工程中のスティックングリスクに關連する CMA とした。

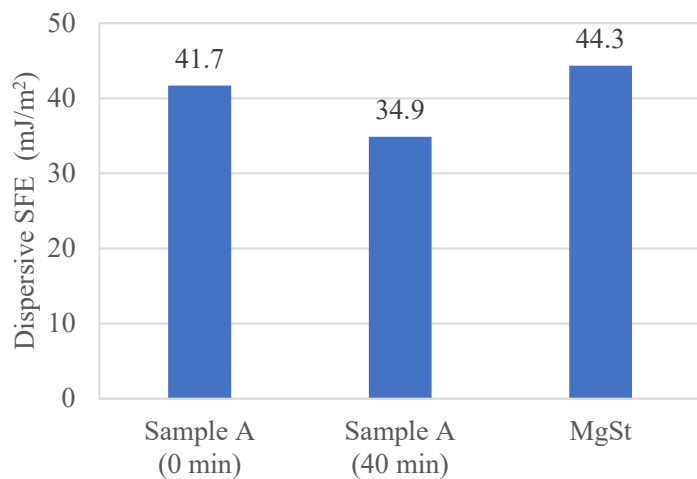


Fig.24 Dispersive SFE of Sample A before and after blending with magnesium stearate, and dispersive SFE of magnesium stearate. Average, n=2 (Sample A) and n=1 (MgSt).

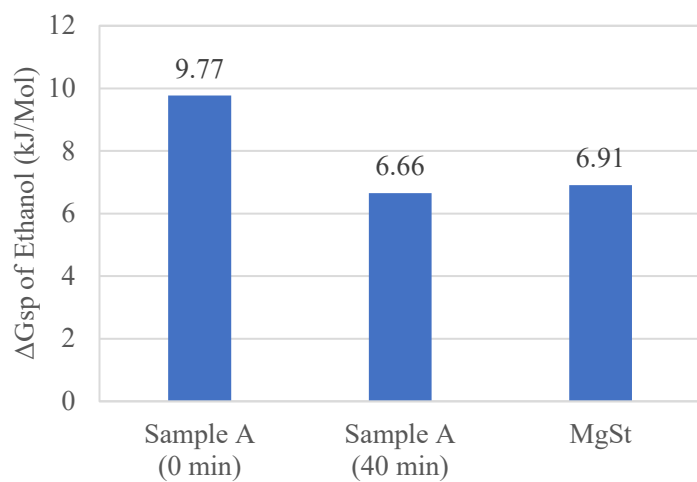


Fig.25 ΔG_{sp} of ethanol on Sample A before and after blending with magnesium stearate, and ΔG_{sp} of ethanol on magnesium stearate. Average, n=2 (Sample A) and n=1 (MgSt).

3.3. 滑沢度の提案

顆粒粒子径がほぼ同等である Sample A と Sample B の各混合時点における SFE の分散成分と ethanol の ΔG_{sp} の両パラメーターの推移を Fig.26 と Fig.27 に示す。Sample A の両パラメーターは混合 20 分時点で定常に達したのに対して、Sample B の場合は混合 5 分時点で定常に達した。この定常に達した混合時間を最小混合時間 (BT_{min}、minimum blending time) と定義することで、混合時の造粒顆粒の滑沢剤による表面物性変化のロット間ばらつきの評価や混合効率性を定量的に比較することができた。

以上の結果より、本研究におけるスティッキングに対するリスク評価を例に、CMA に着目したリスク評価手法の提案を Fig. 28 に示す。スティッキングに関与する CMA を特定し、定量的な指標である滑沢度に変換して評価することで、スティッキングに対してより最適なリスクアセスメントを達成することができた。また、本研究で示した様に CMA に注目した評価が可能となれば、商用生産時における品質トレンドの変化を検知することに役立ち、品質逸脱や製造逸脱が顕在化する前に未然に防ぐことに貢献できると考える。

また、CMA を分析する場合において、適切な測定条件で評価することが必要である。Fig. 29 には、Sample B における混合時間中の各種極性プローブの ΔG_{sp} の個々値の推移を示す。本研究では、Lewis 酸性の ethanol の ΔG_{sp} が、他の chloroform や ethyl acetate の場合よりも測定結果のばらつきが小さかった為、信頼性の高い極性プローブとして選択した。SFE や ΔG_{sp} を IGC で算出する場合、reference となる methane の retention time と各プローブガスの retention time の差を計算する。Sample B の造粒品を分析した各プローブガスの retention time の結果を Fig. 30 に示すが、非極性プローブと比較して、極性プローブの retention timeの方が短かった。極性プローブにおいては、methane の 0.29 分に対して、chloroform が 0.31 分、ethyl acetate が 0.33 分、ethanol が 0.36 分と ethanol が長かつ

たことが、ethanol の ΔG_{sp} の結果のばらつきが小さかった要因であると考えられる。また、本研究で使用した試料を IGC で分析した場合、測定結果の信頼性を考慮して、5 種の *n*-アルカン類の非極性プローブで評価した。しかしながら、2 種の非極性プローブの測定結果で SFE の分散成分を算出することができる。分析の精度を保証できるのであれば、選択するプローブを最小数にすることにより評価に要する時間を短縮させることができ、より効率的な測定が達成できると考えられた。

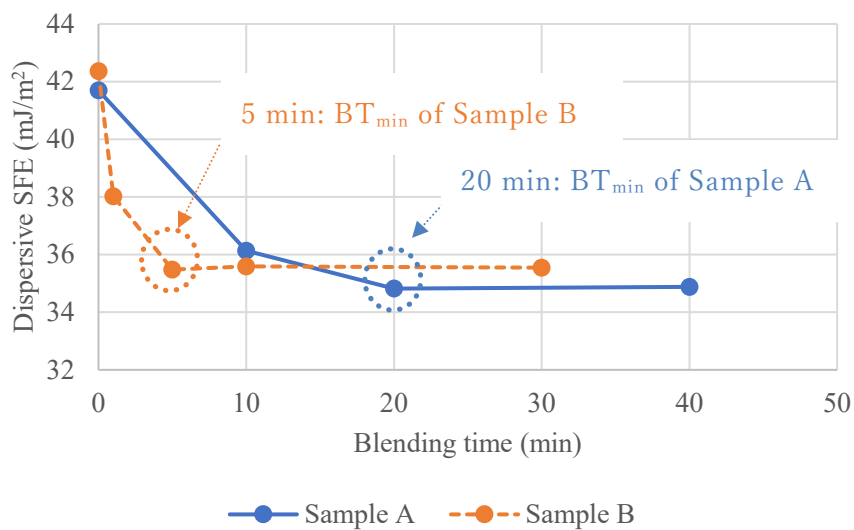


Fig.26 Change in dispersive SFE of Sample A and Sample B on blending with magnesium stearate. Average, n=2 (Sample A) and n=3 (Sample B).

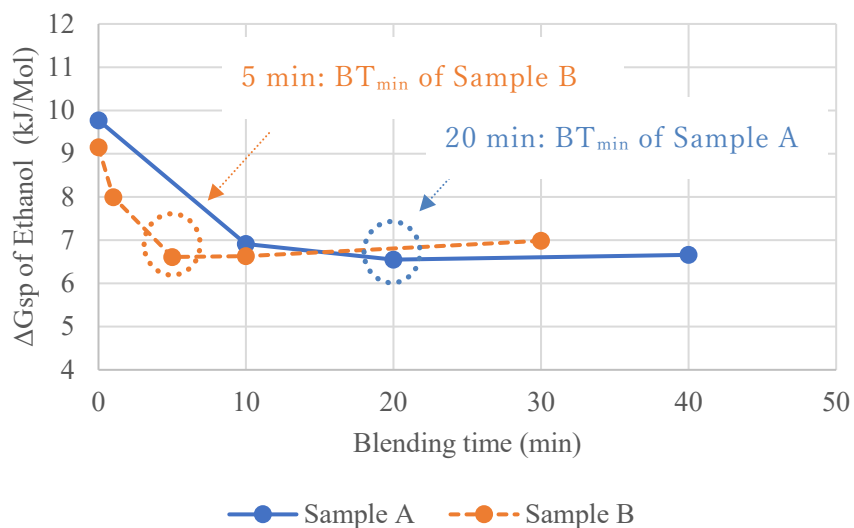


Fig.27 Change in ΔG_{sp} of ethanol on Sample A and Sample B on blending with magnesium stearate. Average, n=2 (Sample A) and n=3 (Sample B).

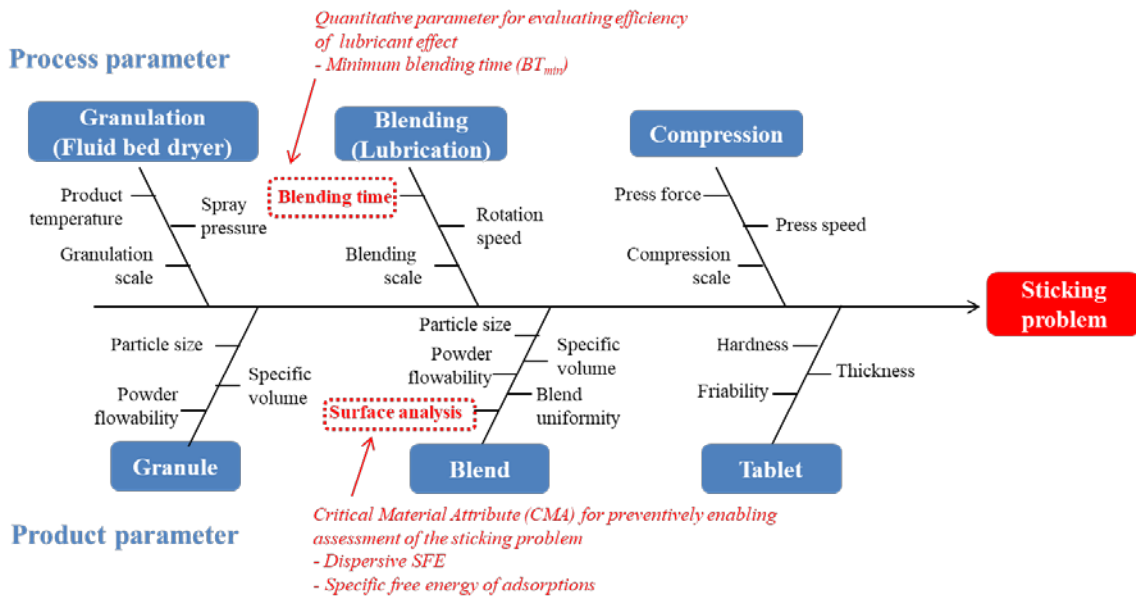
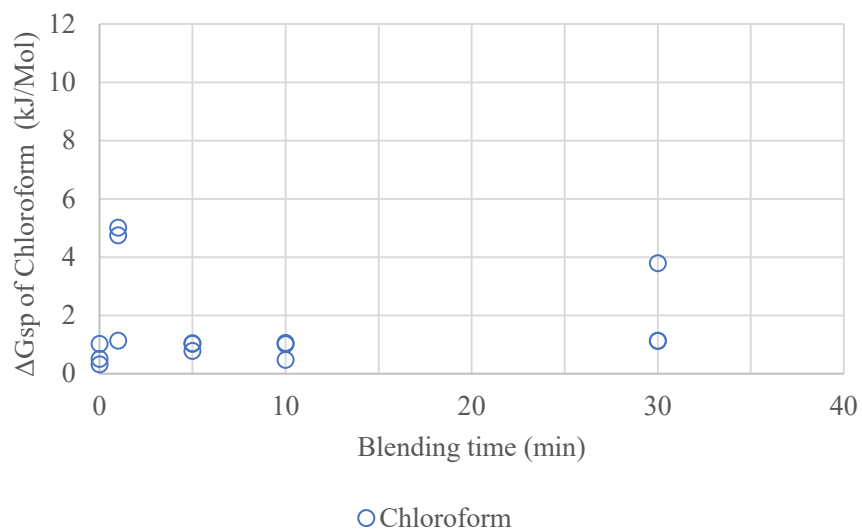


Fig.28 Proposed schema of dispersive SFE and ΔG_{sp} of ethanol as CMAs for preventively enabling assessment of the sticking problem and BT_{min} as a quantitative parameter for evaluating efficiency of the lubricant effect.

(A)



(B)

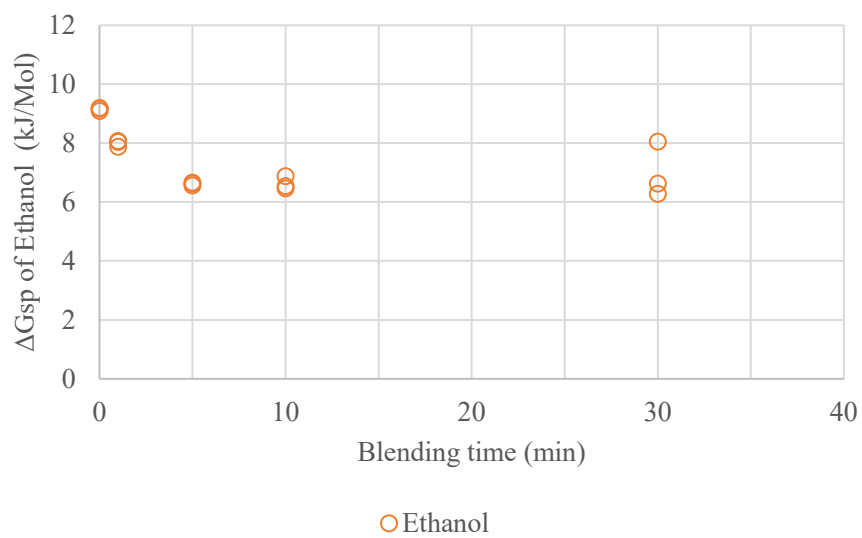


Fig.29 Change in ΔG_{sp} of chloroform (A), ethanol (B) and ethyl acetate (C) on Sample B on blending with magnesium stearate. Individual, n=3.

(C)

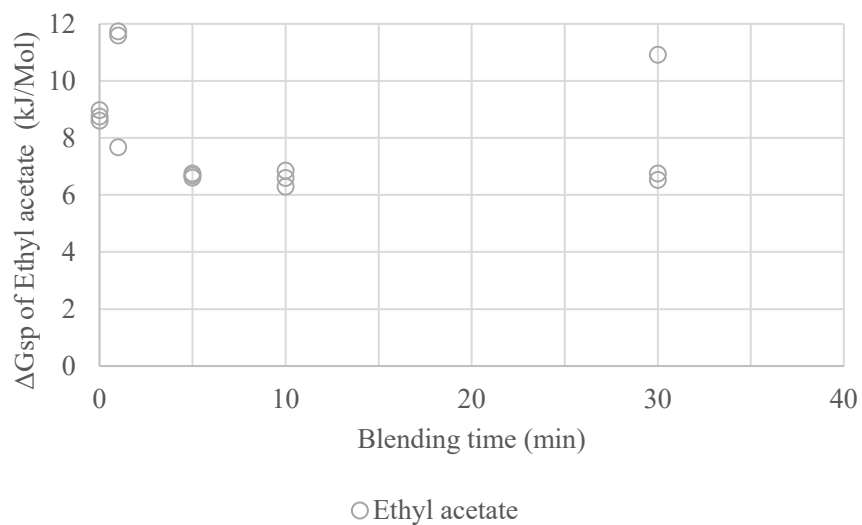
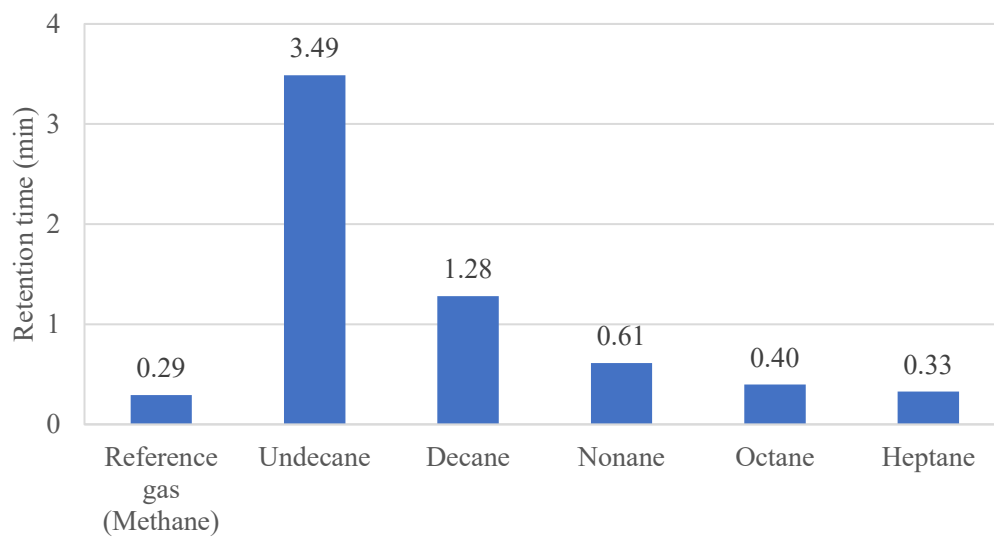


Fig.29 Change in ΔG_{sp} of chloroform (A), ethanol (B) and ethyl acetate (C) on Sample B on blending with magnesium stearate. Individual, n=3. (Cont.)

(A)



(B)

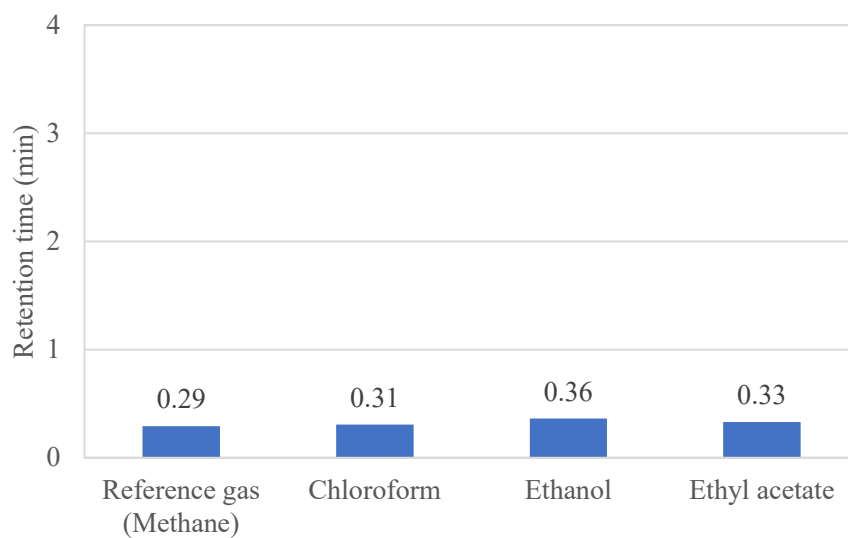


Fig.30 Comparison of retention time on analysis of granules of Sample B by non-polar probes in IGC (A) and by polar probes in IGC (B). Average, n=3.

4. 結論

本研究において、滑沢剤である MgSt との混合時に評価試料の SFE の分散成分と ethanol の ΔG_{sp} が経時的に低下した。SFE の分散成分と ethanol の ΔG_{sp} の変化が一定値に収束することでスティッキングが改善した為、打錠工程中のスティッキングリスクに関連する CMA として、SFE の分散成分と ethanol の ΔG_{sp} と新たに定義した。

さらに、SFE の分散成分と ethanol の ΔG_{sp} の変化が収束した混合時点を最小混合時間 (BT_{min}) とした。定量的指標である BT_{min} を評価することにより、ロット間の滑沢度のばらつきや、滑沢度に着目した混合効率を比較することができた。

以上より、中間製品の表面物性に注目した定量的指標を用いて製剤品質のリスクアセスメントを実施することは、製造性の再現性を保証する上で非常に有用な手法であることを示すことができた。

総括

医薬品の安定供給には、製剤品質の一貫性と製造性の再現性が求められる。製剤品質を保証する場合には、製剤中に含まれる有効成分である API に対して主に評価される。しかしながら、経口固形製剤は複数の異なる機能を持った添加剤から構成されていることから、製剤処方中の API だけではなく、他の添加剤の最終製剤品質や製剤の製造性に与える影響を適切に評価することも、医薬品の安定供給を達成する上では非常に重要である。そこで本研究では、経口固形製剤の製造で重要工程である造粒工程と混合工程に注目し、製剤の品質と製造性に影響を及ぼす CMA を検証し、その CMA の影響度を定量的に評価するリスクアセスメントの新規手法を提案することを目的とした。CMA を特定する方法として、中間製品である粉体試料の表面物性を IGC で評価した。

第 1 章では、高速攪拌造粒機による造粒が進行することで、造粒顆粒の chloroform の ΔG_{sp} が増加した。その変化は結合剤である HPC の造粒顆粒表面上での分散状態の変化に起因していることを示すことができた為、chloroform の ΔG_{sp} を造粒の進行に関連する CMA と新たに定義することができた。

さらに、造粒の進行に伴う質的变化の指標である chloroform の ΔG_{sp} と量的変化の指標である粒度分布の変化を考慮し、造粒状態を示す定量的指標として造粒度と偏析度を提案することができた。造粒スケールに依存しない定量的指標を算出することで、造粒条件の違いによる造粒顆粒の表面状態の変化や、造粒スケールが異なる試料間の造粒顆粒の表面物性を比較することができた。

第 2 章では、滑沢剤である MgSt との混合時に評価試料の SFE の分散成分と ethanol の ΔG_{sp} が経時的に低下した。SFE の分散成分と ethanol の ΔG_{sp} の変化が一定値に収束する

ことでスティッキングが改善した為、打錠工程中のスティッキングリスクに関連する CMA として、SFE の分散成分と ethanol の ΔG_{sp} を新たに定義することができた。

さらに、SFE の分散成分と ethanol の ΔG_{sp} の変化が収束した混合時点を最小混合時間 (BT_{min}) とした。定量的指標である BT_{min} を評価することにより、ロット間の滑沢度のばらつきや、滑沢度に着目した混合効率を比較することができた。

以上より、製剤設計の段階から商用生産までの継続的な評価が可能な中間製品の CMA を特定することの重要性を示すことができた。また、CMA を特定するだけでなく、中間製品の表面物性を定量的に評価できる指標を用いることで、製造スケール間の変化や製剤のロット間のばらつきを適切に評価できる手法の有用性を示すことができた。中間製品の表面物性に注目した定量的指標を用いて製剤品質のリスクアセスメントを実施することは、初期製剤設計段階からの品質の一貫性や製造性の再現性を保証する上で非常に有用な手法であり、医薬品の安定生産を達成することに貢献できると考えられた。

実験方法

1. IGC を用いた表面物性の評価

IGC system (iGC, Surface Measurement Systems Ltd., London, UK) を用いて試料の表面物性を評価した。Fig.31 には IGC の基本構造の概略図を示す⁸⁾。IGC の基本原理は、無限希釈状態となるような一定濃度のプローブガスを、一定流量でカラム内を流れるキャリアガスに注入し、カラム内に充填された試料を通過したプローブのガス濃度を flame ionization detector (FID) で検出する。リファレンスガスとプローブガスの保持時間の差を評価することで、粉試料との相互作用を評価することができる^{8)、9)、25)、26)}。

測定の準備として、シラン処理されたガラスウールで片側を栓した内径 3mm のガラスカラムに試料を充填し、カラム中の試料の密度が定常に達するまで 5 分間タッピングした。その後、シラン処理したガラスウールで栓をし、以下に示した条件にて同一試料を複数回繰り返し測定した。

測定条件

- カラムコンディション : Temperature 303 K、Gas flow 10 ml/min
- ガス濃度 : 0.03 p/p⁰ (p: partial pressure、p⁰ : vapour pressure)
- キャリアガス : Helium
- リファレンスガス : Methane
- プローブガス :

非極性プローブ : *n*-アルカン類 (undecane、decane、nonane、octane、heptane)

極性プローブ : chloroform (Lewis 酸性プローブ)、ethanol (Lewis 酸性プローブ)、ethyl acetate (Lewis 塩基性プローブ)

測定に用いた試料量

- 第 1 章に用いた試料：約 0.5 g
- 第 2 章に用いた試料：約 0.7 g (MgSt の測定のみ約 0.1g を評価した。)

n-アルカン類の非極性溶媒を用いて算出した各試料の表面自由エネルギーの分散成分 (γ_s^d) と各々の極性プローブの評価試料に対するギブスの吸着自由エネルギー (ΔG_{sp}) は、Schultz method に従い計算した。各試料の表面自由エネルギーの極性成分 (γ_s^p) は、Good-Van Oss の式に従い、chloroform と ethyl acetate の ΔG_{sp} の値と、Della volpe scale で算出された Lewis 酸性プローブと Lewis 塩基プローブのそれぞれの acid component (γ_s^+) と base component (γ_s^-) より計算した^{6), 7), 27)}。

酸塩基パラメーターである K_A (電子受容性を有する酸性パラメーター) と K_D (電子供与性を有する塩基性パラメーター) は、Gutmann concept^{6), 8)}に従い、chloroform、ethanol、ethyl acetate との親和性より算出した^{28), 29)}。

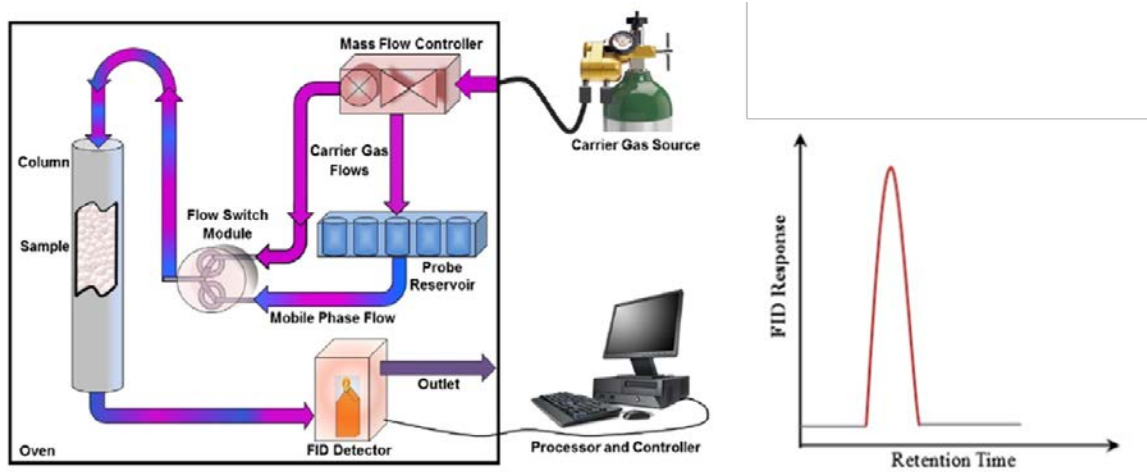


Fig.31 Schematic illustration of a typical IGC analyzer and chromatogram ⁸⁾

2. 粉体特性の評価

第1章の実験に関して

各試料の粒度分布は、75 μ m、150 μ m、250 μ m 及び 500 μ m もしくは 75 μ m、106 μ m、150 μ m、180 μ m、250 μ m、355 μ m、500 μ m 及び 850 μ m の篩を用いて測定した。各試料の造粒表面の外観は SEM (Scanning electron microscope) を用いて観察した。実薬試料の定量値の測定については、HPLC (High performance liquid chromatography) を用いて試料の試験法に従って評価した。

第2章の実験に関して

各試料の粒度分布と平均粒子径 (D_{50}) は、63 μ m、75 μ m、106 μ m、150 μ m、180 μ m、250 μ m、355 μ m と 500 μ m の篩を用いて測定した。

各試料の固めと緩めの比容積(ml/g)を測定した後、compressibility (%) と Hausner ratio を以下の式に従って計算した。

✓
$$\text{Compressibility (\%)} = ((\text{Loose specific volume} - \text{Tapped specific volume}) / \text{Loose specific volume}) \times 100$$

✓
$$\text{Hausner ratio} = \text{Loose specific volume} / \text{Tapped specific volume}$$

各試料の混合均一性については、HPLC を用いた本製品の試験法に従って測定された n=10 の主薬含量の結果より RSD (%)を算出して評価した。

3. 錠剤特性の評価

第 1 章の実験に関して

実薬試料の溶出試験については、試料の試験法に従って評価した。試験液は、主薬の溶解度のシンク条件の溶解度を確保できる pH で調製した緩衝液を用いて、液量 900 mL、パドル 50rpm、液温度 37 °C の条件で評価した。

第 2 章の実験に関して

錠剤硬度は、10 錠の結果の平均値を用いた。

引用文献

- 1) International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2009. ICH Harmonized Tripartite Guideline Pharmaceutical Development Q8 (R2), <https://www.pmda.go.jp/files/000156835.pdf>.
- 2) Food and Drug Administration, 2011. Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices, <https://www.fda.gov/media/71021/download>.
- 3) International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2005. ICH Harmonized Tripartite Guideline Quality Risk Management Q9, <https://www.pmda.go.jp/files/000156907.pdf>.
- 4) Food and Drug Administration, 2014. SUPAC: Manufacturing Equipment Addendum Guidance for Industry, <https://www.fda.gov/media/85681/download>.
- 5) Sakura Bloom Tablets Mock Sub-group, NHLW sponsored QbD Drug Product Study Group, 2015. Sakura Bloom Tablets P2 Mock, http://www.nihs.go.jp/drug/section3/QbD_P2_mock_SakuraBloomTab_E_Feb2015.pdf.
- 6) Kondor, A., Williams, D.R., Burnett, D.J., 2014, Determination of Acid-Base Component of the Surface Energy by Inverse Gas Chromatography, iGC SEA Application Note 227.
- 7) Kondor, A., Quellet, C., Dallos, A., 2015. Surface characterization of standard cotton fibres and determination of adsorption isotherms of fragrances by IGC. Surf. Interface Anal. <http://doi.org/10.1002/sia.5811>.
- 8) Mohammadi-Jam, S., Waters, K.E., 2014. Inverse gas chromatography applications: A review. Adv. Colloid Interface Sci. 212, 21-44.

- 9) Swaminathan, V., Cobb, J., Saracovan, I., 2006. Measurement of the surface energy of lubricated pharmaceutical powders by inverse gas chromatography. *Int. J. Pharm.* 312, 158–165.
- 10) Oka, S., Kašpar, O., Tokárová, V., Sowrirajan, K., Wu, H., Khan, M., Muzzio, F., Štěpánek, F., Ramachandran, R., 2015. A quantitative study of the effect of process parameters on key granule characteristics in a high shear wet granulation process involving a two component pharmaceutical blend. *Adv. Powder Technol.* 26, 315-322.
- 11) Oka, S., Emady, H., Kašpar, O., Tokárová, V., Muzzio, F., Štěpánek, F., Ramachandran, R., 2015. The effects of improper mixing and preferential wetting of active and excipient ingredients on content uniformity in high shear wet granulation. *Powder Technol.* 278, 266-277.
- 12) Thapa, Prakash., Tripathi, Julu., Jeong, Seong Hoon., 2019. Recent trends and future perspective of pharmaceutical wet granulation for better process understanding and product development. *Powder Technol.* 344, 864-882.
- 13) Hansuld, E. M., Briens, L., 2014. A review of monitoring methods for pharmaceutical wet granulation. *Int. J. Pharm.* 472, 192-201.
- 14) Tao, J., Pandey, P., Bindra, D. S., Gao, J. Z, Narang, A. S., 2015. Evaluating Scale-up Rules of a High-Shear Wet Granulation Process. *J. Pharm. Sci.* 104, 2323-2333.
- 15) Gamble, J. F., Leane, M., Olusanmi, D., Tobyn, M., Šupuk, E., Khoo, J., Naderi, M., 2012. Surface energy analysis as a tool to probe the surface energy characteristics of micronized materials-A comparison with inverse gas chromatography. *Int. J. Pharm.* 422, 238-244.

- 16) Furudate, T., Kurasako, Y., Takata, E., Morishita, T., Miwa, A., Suzuki, R., Terada, K., 2015. Possibility of monitoring granulation by analyzing the amount of hydroxypropylcellulose, a binder on the surface of granules, using ToF-SIMS. *Int. J. Pharm.* 495, 642-650.
- 17) Cai, L., Farber, L., Zhang, D., Li, F., Farabaugh, J., 2013. A new methodology for high drug loading wet granulation formulation development. *Int. J. Pharm.* 441, 790-800.
- 18) Hasegawa, A., Nakagawa, H., Sugimoto, I., 1984. The Mechanism of Disintegration Time Increase of Tablets Containing Hydroxypropylcellulose by Moisture Absorption. *Yakugaku zasshi.* 104, 544-547.
- 19) Thiel, W. J., Nguyen, L. T., 1982. Fluidized bed granulation of an ordered powder mixture. *J. Pharm. Pharmacol.* 34, 692-699.
- 20) Wang, J., Wen, H., Desai, D., 2010. Lubrication in tablet formulations. *Euro. J. Pharm. Biopharm.* 75, 1-15.
- 21) Aoki, S., Danjo, K., 1998. Effect of Tableting Conditions on the Sticking of Tablet using Ibuprofen. *Yakugaku zasshi.* 118 (11), 511– 518.
- 22) Chatteraj, S., Daugherty, P., McDermott, T., Olsofsky, A., Roth, W. J., Tobyn, M., 2018. Sticking and Picking in Pharmaceutical Tablet Compression: An IQ Consortium Review. *J. Pharm. Sci.* 107, 2267-2282.
- 23) Al-Karawi, C., Lukášová, I., Sakmann, A., Leopold, C.S., 2017. Novel aspects on the direct compaction of ibuprofen with special focus on sticking. *Powder Technol.* 317, 370–380.
- 24) Fujinuma, K., Yoshihashi, Y., Yonemochi, E., Terada, K., Matsuyama, T., Moriyama, H., 2013. Study of Cohesive Properties of Pharmaceutical Powders for Punch Characterized by

- Surface Free Energy and Cohensive Property Analysis. *J. Soc. Powder Technol, Japan.* 50, 656-661.
- 25) Das, S.C., Zhou, Q., Morton, D.A.V., Larson, I., Stewart, P.J., 2011. Use of surface energy distributions by inverse gas chromatography to understand mechanofusion processing and functionality of Lactose coated with magnesium stearate. *Eur. J. Pharm. Sci.* 43, 325-333.
- 26) 固体医薬品の物性評価, じほう, 210-226 (2003).
- 27) Das, S.C., Larson, I., Morton, D. A.V., Stewart, P.J., 2011. Determination of the Polar and Total Surface Energy Distributions of Particulates by Inverse Gas Chromatography. *Langmuir Letter.* 27, 521-523.
- 28) Santos, J.M.R.C.A., Fagelman, K., Guthrie, J.T., 2002. Characterisation of the surface Lewis acid–base properties of poly(butylene terephthalate) by inverse gas chromatography. *J. Chromatogr. A.* 969, 111-118.
- 29) Fraser Steele, D., Christian Moreton, R., Staniforth, J.N., Young, P. M., Toba, M.J., Edge, S., 2008. Surface Energy of Microcrystalline Cellulose Determined by Capillary Intrusion and Inverse Gas Chromatography. *The AAPS Journal.* 10, 494-503.

謝辞

本研究に際し、終始ご指導、ご鞭撻を賜りました星薬科大学薬学部 薬品物理化学研究室 米持悦生教授に謹んで感謝致します。

また、本研究の機会を与えて頂きましたアステラス ファーマ テック株式会社 焼津技術センター 箱守正志センター長、アステラス製薬株式会社 製剤研究所 プロセス設計研究室 土肥優史室長に深く感謝致します。

さらに、本研究の遂行にあたり、絶えざる御助言、御協力を頂きましたアステラス製薬株式会社 製剤研究所 プロセス設計研究室 佐藤一成氏、原由子氏、野崎祐介氏に深く感謝致します。