

学位論文題名

Grinding Kinetics of Active Pharmaceutical Ingredient
by Fluidized-bed Jet-milling
and Ground Powder Characteristics

(流動層ジェットミルによる医薬品原薬の粉碎速度過程と
粉碎物の粉体特性)

学位論文内容の要旨

製薬企業における粉碎プロセスは原薬の多くが難溶性であるため、微粒化により体内での溶解速度を向上させるために重要である。従来、当該プロセスでは主に機械的高速回転式及び気流式粉碎機によって微粒化が行われてきた。しかしながら、原薬特有の物性(付着性、低融点等)により粉碎機の連続運転が妨げられたり、粉碎後原薬の品質低下を引き起こすようなトラブルに見舞われる機会も多かった。こうした背景の中、既報において種々の粉碎機を用いた性能比較を行い、その粉碎特性、運転持続性及びスケールアップ性を調べたところ、気流式粉碎機の中で比較的新しい流動層ジェットミルが最も効果的であることがわかった。しかしながら、原薬自体の貴重さと扱いにくさ(物性面と安全面)から、これまで粉碎特性及び理論的解析に基づいたスケールアップについて研究される機会が少なかった。

一方、粉碎後原薬の製剤化においては錠剤が経口固形製剤の剤形として最もよく取り扱われている。その好まれる要因としては服用性、取り扱い易さといったユーザーサイドからの要望と、生産性、コストといったメーカーサイドからの利点の一致によると考えられる。製剤化プロセスにおいては、最適な製剤化条件だけでなく、粉体特性および溶解特性の両者を満足させる最適な粒子物性が存在すると考えられる。しかしながら従来、所望の錠剤特性を得るための製剤設計においても経験に頼る因子が大きく、工学的な観点からのアプローチについてはこれまであまり検討されてこなかった。

そこで本研究においては流動層ジェットミルによる医薬品原薬の粉碎機構の解明及び粉碎後粒子の粉体特性と溶解特性の評価により、①これまで主に定性的な評価しかされてこなかった粉碎後粒子の物性と流動層ジェットミルの操作変数との関係、その粒子物性と粉体および溶解特性との関係を定量化し、②高品質化および高機能化を指向する原薬粒子を調製するための操作変数と粒子物性の予測や制御に寄与し、③粉碎および製剤化プロセスを一括りで考える合理的なアプローチを確立することを目的とした。

研究にあたっては、両プロセスを橋渡しするために粉碎後原薬粒子の平均径および形状指数に着目し、これらを主要パラメーターとした。様々な粒子物性を容易に得るために流動層ジェットミルを粉碎機として選択した。エテンザミドは標準原薬の一つとして広く用いられているため、これをモデルサンプルとした。

粉碎速度過程を解析するにあたって、回分式と連続式の両粉碎実験を実施した。回分粉碎速度過程を解析するために、1次Kapur関数のみを用いた数学モデルを提案した。その粉碎機構についてはKapur関数から導いた破碎関数と選択関数だけでなく、粒子形状指数によっても検討した。連続粉碎速度過程を解析するにあたっては、回分粉碎モデル、分級効率曲線および粉碎、分級、混合ゾーンからなる総括のプロセスフローモデルを用いた数学モデルを開発した。粉碎ゾーンでは完全混合状態が確立していると仮定し、分級ゾーンでは分級効率曲線の数式を得るために改良型のRosin-Rammler分布関数を提案した。

粉体特性を調べるにあたっては、成型粉体層を用いた直接引張り試験および錠剤を用いた圧壊試験を実施した。粒子間付着力は実験から求めた応力とRumpf式から計算した。

溶解特性を調べるために、1次粒子および錠剤を用いた溶解実験を実施した。乳糖は錠剤成型時に賦形剤として使用した。溶解速度定数を得るために、実験データを拡張Nernst-Noyes-Whitney式を用いてカーブフィッティングした。本拡張式は粒度分布を持った1次粒子が円柱形で、溶解は粒子の外表面からのみ、外形をほぼ維持しながら起こると仮定した数学モデルである。このモデルは様々な空隙率を持った錠剤の場合にも用いられ速度定数を得るために適用された。

第1章では、流動層ジェットミルの操作条件と粉碎後原薬の平均粒子径および粒子形状指数との関係を実験的に調べた。結果として製剤化プロセスで要望される粒子を調製するための、操作変数と粒子物性との関係を表す実験式が得られ、両物性値とも粉碎ガス流量に比例することがわかった。

第2章では、流動層ジェットミルで原薬を回分粉碎する際の実験速度過程を解析した。回分粉碎時のふるい上粒度分布の経時変化は本章で提案した原薬特有の1次Kapur関数のみを用いた数学モデルで表せた。破碎・選択関数や粒子形状指数に及ぼす操作変数の影響を調べた結果、粉碎機構は大きい粒子の表面から小さい粒子が削り取られる摩砕が主に起こっていると推定した。

第3章では、流動層ジェットミルで原薬を連続粉碎する際の実験速度過程を解析した。連続粉碎後のふるい上粒度分布は、流動層ジェットミルを粉碎、分級および混合ゾーンからなる閉回路式粉碎機とみなし、回分粉碎モデルおよび分級効率曲線を用いて開発した数学モデルで表せた。分級後のふるい上粒度分布は本章で提案した改良型Rosin-Rammler分布により表現でき、得られた分級効率曲線は原薬特有であった。

第4章では、粉碎後粒子の物性が粒子間付着力に及ぼす影響について実験的に調べた。平均粒子径、粒子形状指数および空隙率を変数とした回帰分析を行ない、粒子間付着力と各変数との関係を表す実験式を得た結果、粒子間付着力は粒子の形状指数の影響を大きく受けていることがわかった。

第5章では、粉碎後原薬の1次粒子および錠剤の溶解特性を本章で提案した数学モデルを用いて実験データのカーブフィッティングから得た溶解速度定数により検討した。1次粒子については拡散境界厚みに及ぼす平均粒子径および粒子形状指数の影響は小さく、溶解速度は主に粒子の比表面積に依存することがわかった。錠剤については、速度定数は錠剤を形成する1次粒子物性にほとんど影響を受けず、賦形剤である乳糖を空隙とみなした場合の見かけの空隙率に影響を受けることがわかった。

以上述べた様に本論文では、これまで製薬企業において十分検討されていない流動層ジェットミルで粉碎した原薬の粉碎速度過程の解析および粉碎後粒子の物性が粉体・溶解特性に及ぼす影響について定量的な評価を行なった。結果として操作変数と粉碎後粒子の物性との定量的な相関関係により、粉体特性および溶解特性に及ぼす所望の粒子物性が調製可能であること、さらには粉碎速度過程の解析により、所望の粒子物性を調整する操作変数の最適化が可能であることを明らかにした。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 篠 原 邦 夫
副 査 教 授 荒 井 正 彦
副 査 教 授 増 田 隆 夫
副 査 助 教 授 辻 俊 郎

学 位 論 文 題 名

Grinding Kinetics of Active Pharmaceutical Ingredient by Fluidized-bed Jet-milling and Ground Powder Characteristics

(流動層ジェットミルによる医薬品原薬の粉碎速度過程と
粉碎物の粉体特性)

本研究は製薬企業における粉碎プロセスに着目し、その貴重さと扱いにくさにより、これまで研究される機会が少なかった医薬品原薬の粉碎特性および速度過程を解明し、さらには粉碎後粒子の強度特性および溶解特性について定量的な評価を行なったものである。これにより、粉碎および製剤化プロセスをそれぞれ独立して開発するのではなく、両プロセスをシームレスで開発できるようになり、製品(錠剤)にした場合に高品質および高機能を発現する原薬粒子を調製する手法を見出した。

粉碎機として使用した流動層ジェットミルは製薬企業では比較的新しいが、原薬粒子の粉碎でよくみられた運転上および製品品質上のトラブルが起りにくく、粒子径および粒子形状の異なる粒子の調製が可能であることから採用された。原薬粒子には製剤化検討用の標準原薬の一つとして広く用いられているエンテンザミドが選定された。

第1章では、流動層ジェットミルの操作条件と粉碎後原薬の平均粒子径および粒子形状指数との関係が実験的に調べられたが、これまで粉碎による粒子形状の変化についてはほとんど研究されていない。粉碎特性を調べるにあたって、回分式で原料仕込み量と粉碎ガス流量を操作変数として両粒子物性との関係を表す回帰式が得られ、所望の物性を持つ粒子の調製が定量的に行なえることがわかった。

第2章では、流動層ジェットミルで原薬を回分粉碎する際の速度過程が解析されたが、これまで原薬についてはその貴重性や危険性等からほとんど研究されていない。それ故に操作変数を変化させて回分式の粉碎実験が実施された。その結果、残留分率の経時変化が新たに提案された関数形の1次Kapur関数のみを用いた数学モデルで表わされ、それから得られる破碎・選択関数から粉碎機構は大きい粒子の表面から小さい粒子が削り取られる摩砕が支配的であることが分かり、粒子形状指数で確認された。

第3章では、流動層ジェットミルで原薬について連続粉碎に関する速度過程が粉碎実験および分級実験を基に解析された結果、粉碎後の残留分率は、当該粉碎機を粉碎、分級および混合ゾーンからなる

閉回路式粉砕機とみなした数学モデルで表わされた。その際、粉砕ゾーンは完全混合状態を仮定して先の回分粉砕モデルを用いて表され、分級ゾーンは新たに提案された改良型 Rosin-Rammler 分布から求めた分級効率曲線により表わすことにより、複合化プロセスの構築・最適化に役立つことが分かった。

第4章では、粉砕後粒子の物性と粒子間付着力との関係が実験的に調べられたが、錠剤の強度特性については構成する粒子の物性と充填構造に着目した研究はあまりなされていない。粉砕後粒子の粉体特性は、成型粉体層を用いた直接引張り試験および錠剤を用いた圧壊試験結果から算出した粒子間付着力により評価され、低下下では球形粒子ほど大きいが高成形圧下では非球形程高く、引っ張り強度は粒子径が小さい程高いとわかった。

第5章では、粉砕後原薬の1次粒子および錠剤の溶解特性が数学モデルを用いて調べられた。1次粒子については、針状等の球形以外の結晶が多い原薬に関して、溶解特性に及ぼす粒子形状効果の検討はこれまでない。一方、錠剤については構成する1次粒子物性や空隙率といった充填構造に着目した数学モデルの検討があまりなされていない。本研究では、新たに提案された拡張 Nernst-Noyes-Whitney 式に基づき粒度分布を持った円柱形の1次粒子が、外形をほぼ維持しながら外表面からのみ溶解が起こる数学モデルで、錠剤にも初めて適用された。結果として、1次粒子の速度定数は平均粒子径および粒子形状指数にほとんど影響を受けず、粒子の比表面積が溶解速度に大きく影響することがわかった。錠剤の場合には、速度定数は1次粒子物性に影響を受けず、賦形剤である乳糖による見かけの空隙率に影響を受けることがわかった。

これを要するに、著者は、製薬企業において有用な流動層ジェットミルを用いて医薬品原薬の粉砕速度過程および強度・溶解特性に及ぼす粉砕後粒子の物性との関係について初めて解析的な新知見が得られたものであり、微粒子工学および化学工学的応用研究として貢献するところ大なるものがある。よって、北海道大学博士（工学）の学位が授与される資格あるものと認める。