

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460047

研究課題名(和文) CAEシミュレーションを基盤とするインシリコ製剤設計技術の確立

研究課題名(英文) Establishment of in silico pharmaceutical product design based on CAE simulation

研究代表者

高山 幸三 (Takayama, Kozo)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：00130758

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：Computer-aided engineering(CAE)により錠剤内部に残留する応力分布を推定し、錠剤の重要品質特性(critical quality attributes: CQA)に及ぼす影響を検討した。主薬および賦形剤の配合比を変化させた粉体あるいは顆粒を製し、その圧縮過程をDrucker-Prager cap (DPC)モデルにより定義した。DPCパラメータを導入した有限要素法により、各種錠剤に残留する応力を推算した。これら錠剤のCQAとして引張強度と崩壊時間を測定した。その結果、CQAは残留応力により高精度に予測され、錠剤設計におけるCAEシミュレーションの有用性が確認された。

研究成果の概要(英文)：Residual stress distributions of tablets were estimated by the computer-aided engineering (CAE) technique, and their effects on the critical quality attributes (CQA) of tablets were investigated. Powders or granules composed of pharmaceutical active ingredients and typical excipients were prepared, and their compression process was defined by the Drucker-Prager cap (DPC) model. The DPC parameters were fed into the analysis using the finite element method, and the residual stress distribution of tablets was estimated. As a result, CQA values such as the tensile strength and the disintegration time were well predicted by the remained stress distribution, suggesting capabilities of CAE simulation on the tablet manufacturing process.

研究分野：製剤学

キーワード：CAEシミュレーション 有限要素法 DPCモデル 残留応力 錠剤 重要品質特性 引張強度 崩壊時間

1. 研究開始当初の背景

Computer-aided engineering(CAE)は工学系産業分野で実験困難な現象の解明に活用されてきたシミュレーション技術である。研究開始当初、錠剤製造における打錠機の上杵破損や錠剤上面が帽子状に剥がれるキャッピングの原因解明に対するCAE適用例が報告されていた。また粉体の圧縮により発生する錠剤内部の密度分布については、CAEシミュレーションの実験的検証を目的とした研究が数例報告されていた。たとえば直径25mmの錠剤を製し、等間隔に切り出した断面の密度分布を微小硬度計で計測し、シミュレーションの妥当性を検証した例がある。また乳糖粉末を圧縮して製した錠剤内に発生する亀裂をX線コンピュータトモグラフィ(XCT)で撮影し、この結果とCAEシミュレーションを比較した研究も報告されている。しかし、これらの研究で試作された錠剤には実用的な意味はなく、現実離れたモデルケースでの検討であった。このように、本研究開始当初のCAE研究は、シミュレーション結果を単に実験的に検証するに止まっており、CAEシミュレーションより得られた結果に基づいて、製剤の重要品質特性を予測しメカニズムを解明しようとする試みは全く行われていなかった。本研究はCAEシミュレーションを駆使することで、科学的根拠に基づくインシリコ製剤設計技術の確立を試みたものであり、研究開始当初、他に例を見ない独創性に優れた着想であった。

2. 研究の目的

服薬の利便性から現在最も好まれる剤形は錠剤であり、全医薬品のおよそ50%は錠剤として適用されている。湿製錠などの一部の例外を除くと、錠剤は粉体や顆粒の圧縮により製造されている。圧縮過程を経ることで錠剤内には様々なベクトルを持った応力が残留する。従って、残留応力の強度と分布状態が錠剤の重要品質特性に大きく影響する可能性がある。CAEは実験が困難な現象をコンピュータ上でシミュレーションする技術の総称であり、錠剤内に残留する垂直応力、せん断応力、相当応力、主応力などの推定に利用することができる。具体的には、粉体あるいは顆粒の圧縮に伴う弾性変形と塑性変形をDrucker-Prager cap(DPC)モデルで表し、DPCパラメータを用いた有限要素法(FEM)によって上記の残留応力を推算するものである。本研究では、代表的な主薬と賦形剤を用いて平錠、凸型錠、割線錠など、様々な形状を有する錠剤を製し、これら錠剤の重要品質特性(critical quality attribute: CQA)に及ぼす残留応力の影響を精査することを目的とした。これより科学的根拠に基づくインシリコ製剤設計技術の確立を目指した。

3. 研究の方法

(1) DPCモデル: DPCモデルは降伏曲面モデルの一種であり、静水圧(物質に三軸方向から等しい圧力が働くときの圧力)が大きくなるほど物質の降伏強度が増大する挙動を表現するモデルである。静水圧を p (1式)、ミーゼス相当応力を q (2式)とすると、DPCモデルは図1のように表される。

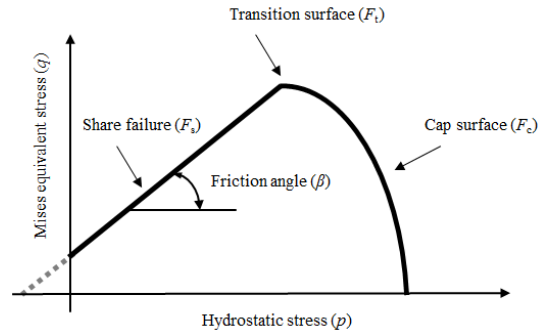


図1 p - q 面におけるDPCモデル

$$p = \frac{1}{3}(\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3) \quad (1)$$

$$q^2 = \frac{1}{2} \left[\begin{aligned} &(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2 \\ &+ (\sigma_3 - \sigma_1)^2 \end{aligned} \right] \quad (2)$$

ここで σ_1 、 σ_2 、 σ_3 は、それぞれ最大、中間、最小主応力である。DPCモデルにおける降伏曲面は、せん断破壊曲面 F_s 、キャップ曲面 F_c および遷移曲面 F_t で構成され、それぞれ3~5式により定義される。

$$F_s = q - p \tan \beta - d = 0 \quad (3)$$

$$F_c = \sqrt{(p - p_a)^2 + \frac{R^2 q^2}{(1 + \alpha - (\alpha / \cos \beta))^2}} - R(d + p_a \tan \beta) = 0 \quad (4)$$

$$F_t = \sqrt{(p - p_a)^2 + \left[q - \left(1 - \frac{\alpha}{\cos \beta} \right) (d + p_a \tan \beta) \right]^2} - \alpha(d + p_a \tan \beta) = 0 \quad (5)$$

ここで d は粉体や顆粒粒子間の凝集力、 β は摩擦角、 R はキャップ部分の形状を決定するパラメータ、 α は遷移部分を定義するためのパラメータである。また p_a は体積塑性ひずみを表現するパラメータである。DPCモデルでは、圧縮に伴い降伏曲面が拡大し弾性領域が広がることで粉体や顆粒の硬化挙動を再

現することができる。

(2) 残留応力の推算：粉体あるいは顆粒の圧縮過程に軸対称平面モデルを仮定し、臼杵との境界に生じる摩擦を定義した。一軸圧縮試験およびせん断試験により、粉体あるいは顆粒の弾性と可塑性に関わる13種類のDPCパラメータを計測し、これらの値を有限要素法(FEM)に組み込むことによって錠剤の残留応力シミュレーションを行った。直径8 mm、質量200 mgの平錠、曲率半径16 mmおよび12 mmの凸型錠(R錠)について各種残留応力を推算した。また角度と深度の異なる割線を有する平錠について、外力を加えたときに発生する内部応力を推算した。

(3) 重要品質特性の測定：主薬としてテオフィリンあるいはアセトアミノフェンを選択し、代表的な賦形剤として乳糖、コーンスターチおよび結晶セルロースを選択した。これらの混合粉体あるいはポビドン水溶液を結合剤として攪拌造粒により製した顆粒を用い、シミュレーションと同一形状の臼杵にて各種錠剤を製した。なお打力は6~10 kNとした。これら錠剤のCQAとして、引張強度と崩壊時間を測定した。また一部の錠剤については溶出試験により主薬の溶出率を求めた。さらに割線錠では、三点曲げ試験により分割強度と分割均一性を測定した。

(4) 重要品質特性の予測：軸対称平面モデルでの残留応力(x軸垂直応力、y軸垂直応力、せん断応力)より代表値として、頂点、辺中心および面重心の9ポイントを抽出した。これらを説明変数とし、CQAを従属変数とする重回帰分析を行った。変数減増法により自由度調整寄与率が最大となる変数の組合せを求め、最適回帰式を推定した。また割線錠の分割均一性については、割線先端部分に発生する最大主応力を説明変数とし、分割均一性を予測した。

4. 研究成果

(1) 残留応力と錠剤処方：Box-Bernden実験計画法により4種類の設計変数(水添加量、練合時間、滑沢剤混合時間、打力)を割り付け27種類のテオフィリン含有錠を製した。これらの錠剤について、引張強度、崩壊時間およびテオフィリンの溶出率を求めた。図2に残留応力シミュレーションの一例を示す。せん断、垂直応力ともに最も均一な錠剤処方(Rp.1、Rp.2、Rp.3)では、造粒時の水添加量が少ない傾向が見られた。これに対し、水添加量が多く滑沢剤混合時間の長い処方(Rp.15)では、いずれの応力も強く残留する傾向が認められた。残留応力を説明変数として重回帰分析を適用した結果、引張強度と崩壊時間は高精度

に予測され、残留応力分布が錠剤の脆弱性の原因となる可能性が示唆された。一方、テオフィリンの溶出率は予測精度が低く、高精度な予測には他の要因を考慮する必要があると推察された。

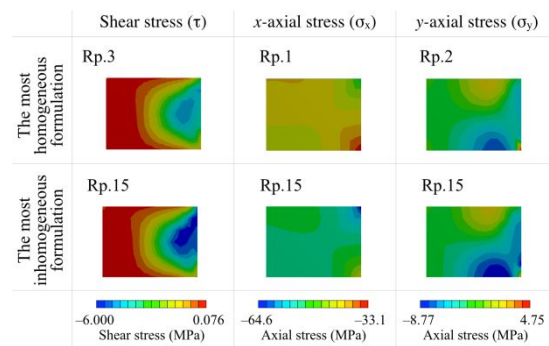


図2 軸対称平面モデルにおける残留応力推算例：断面図の左側が錠剤中心部を、右側が臼壁側を表す。Rp.1、Rp.2、Rp.3は水添加量が少ない。Rp.15は水添加量が多く滑沢剤混合時間が長い。

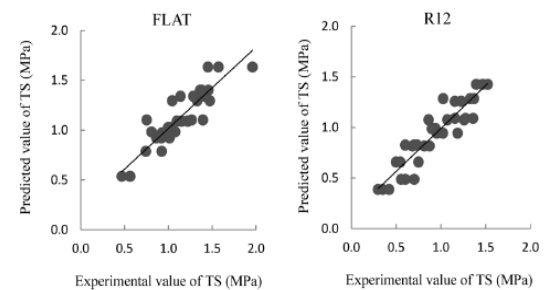


図3 平錠(FLAT)とR錠(R12:曲率半径12 mm)における引張強度(TS)の実測値と予測値の相関：曲率半径16 mmのR錠でも良好な相関関係が認められた。また崩壊時間についても良好な相関関係が見られた。

(2) 残留応力と錠剤形状：残留応力に対する錠剤形状の影響を調べる目的で、錠剤表面が凸状に膨らんだ2種類のR錠(R16とR12:曲率半径16 mmと12 mm)について検討した。同一処方、同一調製条件においても、錠剤の曲率が変化すると残留応力の分布は大きく変化し、錠剤形状が残留応力に強く影響することが確認された。平錠(FLAT)とR錠(R12)について重回帰分析により引張強度を予測した結果を図3に示す。FLAT、R12ともに良好な予測結果が得られた。またR12の引張強度はFLATに比べると少し低下する傾向を示した。崩壊時間についても残留応力を説明変数とすることで高精度に予測されたが、主薬アセトアミノフェンの溶出性については、予測精度の著しい低下を来した。引張強度や崩壊時間は錠剤の物理的な性質として力学的要因(各種残留

応力分布)により説明できるのに対し、溶出率の予測には、主薬の溶解度や比表面積など、主薬物性を考慮する必要があるものと考えられる。

(3) 割線錠と外力：図4に割線錠の曲げ試験により発生する最大主応力の分布を示す。割線が浅いと最大主応力は割線部位以外にも広く分布したのに対し、割線が深くなると割線部以外には主応力の発生が見られなくなった。最大主応力は割線先端部に集中し、きわめて大きな値を示した。割線深度の増大とともに割線先端部に応力集中が起こり、分割強度は低下し分割均一性は向上することが示された。一方、主応力に及ぼす割線角度の影響はほとんど認められなかった。

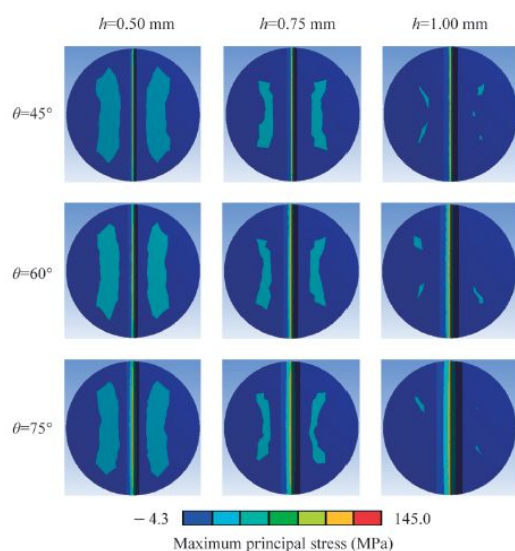


図4 割線錠の曲げ試験により錠剤表面に発生する最大主応力の分布 (h = 割線深度、 θ = 割線角度)

(4) 研究成果の位置づけ：これまで製剤現場で利用される錠剤用の粉体や顆粒は、十分な流動性が与されており、臼杵での圧縮に伴って粒子間の移動がスムーズに起こるため、除圧後に錠剤内に応力が残留するとは考えられていなかった。本研究では、標準処方参考に実際製剤に用いられる処方と製造工程で錠剤を製した場合にも、様々な応力が残留する可能性を見だし、さらにこのことが錠剤の引張強度や崩壊時間に有意に影響することを初めて明らかにした。本研究の成果は、今後の製剤研究の発展に資する有益な基盤情報として利用できるものと考えられる。

(5) 今後の展望：CAE シミュレーションは引張強度や崩壊性などの錠剤の物理的性質を高精度に予測する上で有効であることを明らかにした。一方で主薬の溶出性については十分な精度が得られず、残留応力以外の要因

が影響する可能性が示唆された。溶出性の予測には、主薬の溶解度や粒子径あるいは比表面積など、主薬分子や粒子としての物性を考慮する必要がある。また化学的安定性についても主薬の性質が強く関与することが予想される。今後は主薬分子あるいは主薬粒子の性質を精査し、これらの情報とCAEシミュレーションを融合することによって、より優れた手法を構築し、実用に耐えるインシリコ製剤設計技術の確立を目指した研究を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

N. Okada, Y. Hayashi, Y. Onuki, T. Miura, Y. Obata, K. Takayama, Mechanical stress simulation of scored tablets based on the finite element method and experimental verification, Chem. Pharm. Bull., 査読有, 64, 1142-1148 (2016)

K. Muto, N. Kamei, M. Yoshida, K. Takayama, M. Takeda-Morishita, Cell-penetrating peptide penetration as a potential tool for developing effective nasal vaccination systems, J. Pharm. Sci., 査読有, 105, 2014-2017 (2016)
DOI:10.1016/j.xphs.2016.03.026

K. Mochizuki, K. Takayama, Prediction of color changes in acetaminophen solution using the time-temperature superposition principle, Drug Dev. Ind. Pharm., 査読有, 42, 1050-1057 (2016)
DOI:10.3109/03639045.2015.1107091

N. Uehara, Y. Hayashi, H. Mochida, S. Otaguro, Y. Onuki, Y. Obata, K. Takayama, Latent structure analysis in the pharmaceutical process of tablets prepared by wet granulation, Drug Dev. Ind. Pharm., 査読有, 42, 116-122 (2016)
DOI:10.3109/03639045.2015.1035281
DOI:10.1248/cpb. c15-00516

S. Otaguro, Y. Hayashi, T. Miura, N. Uehara, S. Utsumi, Y. Onuki, Y. Obata, K. Takayama, Numerical investigation of the residual stress distribution of flat-faced and convexly curved tablets using the finite element method, Chem. Pharm. Bull., 査読有, 63, 890-900 (2015)

Y. Onuki, N. Hasegawa, A. Horita, N. Ueno, C. Kida, Y. Hayashi, Y. Obata, K. Takayama, Self-organizing map analysis for understanding comprehensive relationships between formulation variables, state of water, and the

physical stability of pharmaceutical emulsions, Chem. Pharm. Bull., 査読有, 63, 901-906 (2015)

A. Yasuda, Y. Onuki, Y. Obata, K. Takayama, Latent structure modeling underlying theophylline tablet formulations using a Bayesian network based on a self-organizing map clustering, Drug Dev. Ind. Pharm., 査読有, 41, 1148-1155 (2015)

DOI:10.3109/03639045.2014.935391

S. Duangjit, P. Opanasapit, T. Rojanarata, J. Takayama, K. Takayama, T. Ngawhirunpat, Bootstrap resampling technique to evaluate the reliability of the optimal liposome formulation: Skin permeability and stability response variables, Biol. Pharm. Bull., 査読有, 37, 1543-1549 (2014)

Y. Hayashi, S. Otoguro, T. Miura, Y. Onuki, Y. Obata, K. Takayama, Effect of process variables on the Drucker-Prager cap model and residual stress distribution of tablets estimated by the finite element method, Chem. Pharm. Bull., 査読有, 62, 1062-1072 (2014)

[学会発表](計 13 件)

佐藤翼、小幡誉子、高山幸三、数値解析による割線錠分割均一性の予測、第 33 回製剤と粒子設計シンポジウム、2016 年 10 月 27-28 日、長野

松本智徳、湯汲省吾、小幡誉子、高山幸三、自己組織化マップによる打錠用杵の選択手法の開発、第 33 回製剤と粒子設計シンポジウム、2016 年 10 月 27-28 日、長野
根本遥、水永大輔、小幡誉子、高山幸三、DOE と FEM の融合によるオーバル錠の最適設計、製剤機械技術学会第 26 回大会、2016 年 10 月 13-14 日、大阪

中村知広、岡田信人、島田泰拓、内海俊一、小幡誉子、高山幸三、錠剤特性に及ぼす顆粒乾燥プロセスの影響、日本製剤学会第 31 年会、2016 年 5 月 19-21 日、岐阜
高山幸三、残留応力分布に基づく医療用錠剤の品質特性予測、Nisshin Engineering Particle Technology International Seminar (NEPTIS-24)、2015 年 10 月 30 日、東京

岡田信人、小幡誉子、高山幸三、三浦孝広、有限要素法による割線錠の分割シミュレーションと実験的検証、第 32 回製剤と粒子設計シンポジウム、2015 年 10 月 22-23 日、豊橋

林祥弘、大貫義則、高山幸三、顆粒の粒子径が DPC モデルおよび錠剤内残留応力分布に及ぼす影響、第 32 回製剤と粒子設計

シンポジウム、2015 年 10 月 22-23 日、豊橋

根本遥、乙黒沙織、岡田信人、大貫義則、小幡誉子、高山幸三、楕円錠の製法最適化と信頼性評価、日本製剤学会第 30 年会、2015 年 5 月 21-23 日、長崎

松本智徳、上原直人、大貫義則、小幡誉子、高山幸三、アセトアミノフェン含有オーバル錠の調製における工程変数の最適化、日本製剤学会第 30 年会、2015 年 5 月 21-23 日、長崎

K. Takayama, Visualization of tableting process based on the self-organizing map and the finite element analysis, Faculty of Medicine, Research Week 2015 (FOWARA2015), 2015 年 5 月 11-15 日, Kuala Lumpur, Malaysia

K. Takayama, Computer-aided design and optimization for pharmaceutical products, The 1st International Conference on Pharmaceutics and Pharmaceutical Sciences, 2014 年 11 月 14-15 日, Surabaya, Indonesia

上原直人、湯汲省吾、島田泰拓、國次真輔、大貫義則、小幡誉子、高山幸三、打錠用杵の表面処理によるスティッキング現象の改善、第 31 回製剤と粒子設計シンポジウム、2014 年 10 月 24-25 日、福岡

乙黒沙織、大貫義則、小幡誉子、高山幸三、CAE シミュレーションによる錠剤内密度分布の推定と錠剤特性への影響、第 31 回製剤と粒子設計シンポジウム、2014 年 10 月 24-25 日、福岡

[図書](計 2 件)

大貫義則、高山幸三、医療・医学・薬学における SOM の応用 第 18 章 固形製剤の開発、海文堂、2015 年 9 頁 (168-176)

高山幸三、薬剤学概史 製剤開発への計量化学的手法の導入、日本製剤学会、2015 年 5 頁 (272-275)

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

高山 幸三 (TAKAYAMA, Kozo)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号 : 0 0 1 3 0 7 5 8