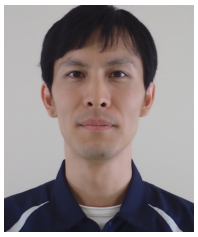
薬 剤 学, **78** (3), 125–129 (2018)

≪若手研究者紹介≫



# 打錠工程における充塡及び圧縮成型の数値モデリングに関する研究

古 川 諒 一* Ryoichi Furukawa
田辺三菱製薬株式会社 CMC 本部 製剤研究所

## 1. は じ め に

近年, コンピュータ性能の飛躍的な進歩とともに, コンピュータを用いたシミュレーションが様々な分野で活用されている. 私がシミュレーションに出会ったのは学生時代に在籍した同志社大学粉体工学研究室でのことである. 当時, 粉体工学研究室は日高重助教授 (現 同志社大学名誉教授) と白川善幸助教授 (現 同志社大学教授) により, マクロな視点からは離散要素法 (Discrete Element Method, DEM) や有限要素法 (Finite Element Method, FEM) を, ミクロな視点からは分子動力学法 (Molecular Dynamics, MD) を活用した, 粉体プロセスの最適化や機能性材料の開発等を行っていた. その中で私は博士課程に在籍していた門田和紀博士 (現 大阪薬科大学講師) のもとで, MD による炭酸カルシウムの形態形成機構 (凝集機構) の解明に励み, シミュレーションの面白さ・難しさについて身を持って学ぶとともに, 研究者としての心構えを教わった.

大学院修士課程を終了後, 田辺三菱製薬株式会社に入社し, 関西弁の職人気質な先輩方に, 医薬品の製剤研究のイロハを一からたたき込まれた. シミュレーションは実験結果と比較してその妥当性を検証することが求められるが, この時期に教わった製剤の基礎知識が後々のシミュレーションを行うに当たり大変貴重な財産となる. そして入社後, シミュレーションとは全く縁がないまま数年が経った頃, シミュレーションに再会することとなる. 三菱ケミカルホールディングスのグループ企業である三菱化学株式会社 (現 三菱ケミカル株式会社) が有するシミュレーション技術を応用して, 製剤工程の混合[1] 及び打錠のシミュレーションを実施する計画が立ち上がり, 私も参加することとなった. 三菱化学の研究者とディスカッションを重ねていくうちに, 眠っていたシミュレーションへの思いが再びわき上がり, 白川善幸教授のご指導のもと博士課程に在籍することとなった. 私を快く受け入れていただいた白川善幸教授, 背中を押してくれた当時の上司である製剤研究所の成澤真治博士, 杉本昌陽博士, そして, 在学中にサポートしていただいた現在の上司である野口哲郎所長と今井淳マネジャーには, この場を借りて厚く御礼申し上げたい.

本稿では, 私がこれまでに行ってきた研究成果として, コンピュータシミュレーションの打錠工程への応用例を紹介させていただきたい.

## 2. 粉体シミュレーション

粒子群の集合体である粉体は, 固体でありながら流動性を持ち, 混合, 輸送, 分離などを効率的に行うことができるため, 化学, 食品, 医薬等のさまざまな分野における生産プロセス構築に貢献してきた. 一方で, 未だに粉体による閉塞, 付着, 偏析といった不均一性によるトラブルに悩まされることも多く, 我々医薬品メーカーの固形製剤の製造プロセ

*2008 年同志社大学大学院工学研究科博士前期課程修了, 同年田辺三菱製薬株式会社入社. 2017 年同志社大学大学院より博士 (工学) 学位を授与. 好きな言葉：好きこそ物の上手なれ, 克己忍耐. 趣味：昼休みの筋トレ, 旅行, スノーボード. 連絡先：〒532–8505 大阪市淀川区加島 3–16–89
E-mail: furukawa.ryouichi@me.mt-pharma.co.jp

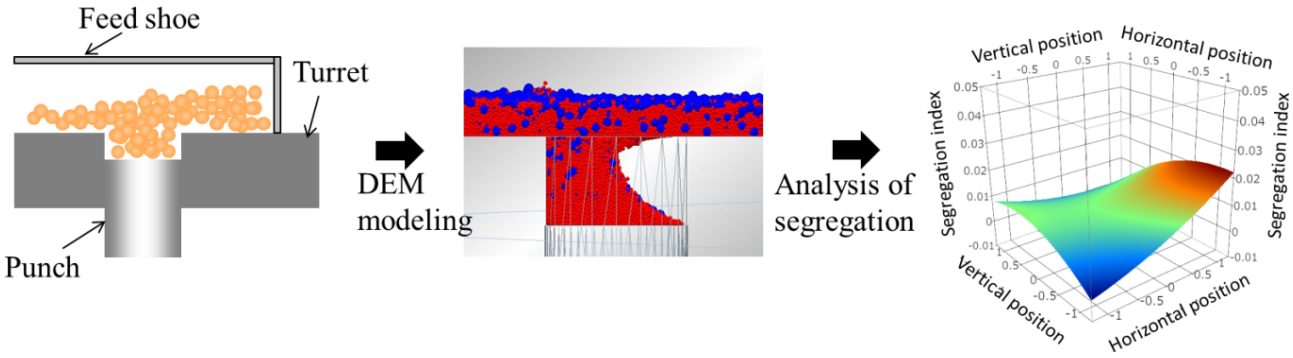



図 1　打錠機内の充塡プロセスにおける粒子挙動

スにおいても，流動不良に起因するホッパーの閉塞，粉体特性の違いによる分級・偏析現象，スティッキング・キャッピング等の打錠障害などの粉体トラブルが生じないよう注意が必要である．予めシミュレーションにより製造工程で生じる現象を予測することができれば，実験回数の削減やリスク低減などを実現することができ，開発スピードの加速と開発コストの低減を両立することが可能となるため，製剤プロセスの構築における非常に有用なツールとなり得る．

粉体のシミュレーションには大きく分けて 2 種類がある[2]．1 つは個々の粒子の運動をラグランジュ的に追跡する DEM であり，もう 1 つは FEM に代表される連続体力学法である．DEM は粒子-粒子間及び粒子–壁間の接触をモデル化し，微小時間毎に刻々と変化する粒子の位置や速度，加速度を，運動方程式を解くことによって解析する手法である．コンピュータ性能及びアルゴリズムの発達した現在においては，DEM により数十万～数千万の粒子を扱うことが可能となっており，粉体の特徴である離散的な特徴を良く表現し，運動状態にある粉体特性についての詳しい観察を可能とする強力なツールとなっている．一方で FEM は，DEM のように離散的な固体粒子群を扱うのではなく，粉体を連続体として近似しており，粉体の圧縮成形のように粉体粒子が細かく，密に充塡している場合は多くの有用な情報を得ることができる．合金やセラミックスの焼結プロセス分野での適用は古くから行われており，製剤の打錠工程のシミュレーションも近年適用例が報告されている．それぞれのシミュレーションにはメリット・デメリットや得意不得意があるため，対象とする現象に合った手法を選択する必要がある．本稿では，顆粒の充塡挙動，及び，圧縮成型中の顆粒の再配列と破壊の解析に DEM を，錠剤内部の力学特性変化によるキャッピング予測に FEM を使用してシミュレーションを実施した研究事例を紹介する．

### 2.1　離散要素法（DEM）による打錠機フィーダー内顆粒偏析の解析[3]

打錠工程では，混合工程で均質にした顆粒と添加剤の混合物が打錠機ホッパーから供給され，フィードシューを経て臼内へと充塡され，圧縮成型が行われる．この際，打錠機内の偏析により含量のばらつきが生じる場合があるが，高速で回転する打錠機内のフィードシューや臼内における粒子の挙動を観察することは困難である．そこで，フィードシューから臼内への顆粒の充塡挙動を DEM によりモデル化し，粒子の偏析状態をシミュレートした（図 1）．まず，DEM を行うために必要な反発係数や摩擦係数などの粒子に特有のパラメータを実験的に求め，続いて単一粒子の充塡挙動についてシミュレーションと実験を比較し，妥当性の検証を実施した．その上で，2 成分粒子群の粒子径差（大粒子の粒子径 500 μm に対して小粒子の粒子径を 400, 300, 200 μm）及び打錠速度を変化させた時のシミュレーションを実施し，2 粒子の偏析状態を偏折度の指標を用いて定量的に評価した．得られた結果を応答曲面法により解析したところ，小粒子と大粒子の粒子径の差が大きい場合に，臼内の各位置において偏析しやすくなることが明らかとなった．一方で，打錠速度の違いが偏析に及ぼす影響には統計的な有意差は認められなかった．臼内の偏析にはフィードシュー内で生じる偏析も影響していることが示唆され，偏析を抑制するには 2 粒子の粒子径を近づけることで，臼内及びフィードシュー内の偏析を抑えることが可能と考

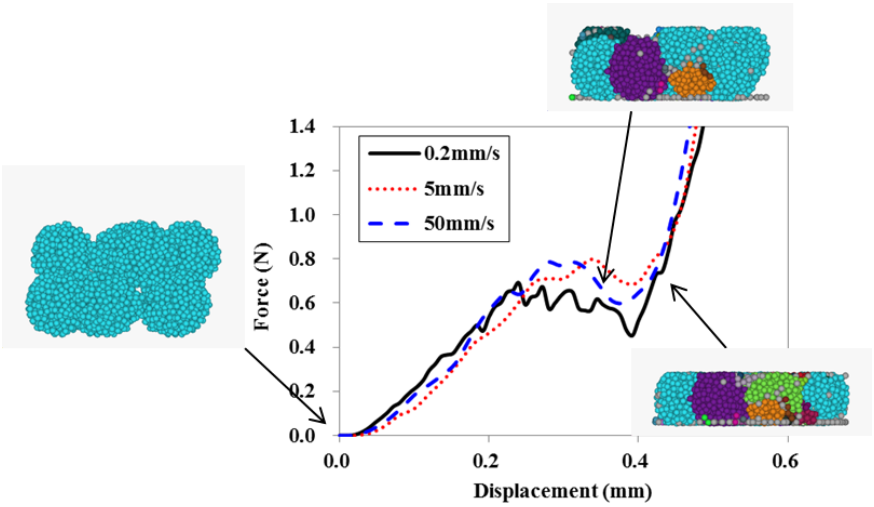



図 2　圧縮成型時の上杵圧力推移と顆粒挙動

えられた．

### 2.2　離散要素法（DEM）による多顆粒の圧縮挙動解析[4)]

圧縮成型時の顆粒の再配列（rearrangement）と破壊挙動（fracture）は錠剤の成型に大きく影響することが知られている．本項では，DEM により顆粒をモデル化し，それらの圧縮挙動について解析を行った．顆粒のモデル化にはバインダーを模した線形バネにより一次粒子を結合して顆粒を作製し，線形バネにかかる力が閾値を超えると切断される，と仮定した．まず，単一の顆粒モデルのパラメータを決定するため，単軸圧縮試験との合わせ込みを行い，妥当性の検証を行った．作製した顆粒モデルは単軸圧縮試験における力と圧縮距離の関係（Force-Displacement 曲線）と良好に一致し，また，ハイスピードカメラを用いた観察による破壊挙動の比較も良く再現できていたため，本顆粒モデルの妥当性が示された．次に，顆粒モデルを複数発生させ，多顆粒の圧縮挙動のシミュレーションを行った．図 2 に示すように，上杵圧力は圧縮初期には上昇するが，その後，顆粒の再配列や破壊のためと考えられる振動が発生し，圧縮速度を早くすると振動幅が大きくなった．すなわち，圧縮初期では顆粒の譲り合いが生じ，高い圧縮速度では譲り合いが十分に促進されていない状態で圧縮が進んでいることが推察された．以上のことから，本シミュレーションにおいて，顆粒が譲り合いながら破壊され，圧縮されていく現象が正確に表現されており，譲り合いと破壊挙動を加味した顆粒の設計に有用な知見をもたらすと期待される．

### 2.3　有限要素法（FEM）によるキャッピングの予測法の検討[5)]

固形製剤の処方・製法変更やスケールアップの際に，顆粒特性の変化や打錠時の圧縮速度の増加により圧縮成型性が低下し，錠剤にキャッピングが生じてしまうケースがある．キャッピングが生じると，製造条件や杵形状の再検討を行う必要があり，開発遅延に繋がるリスクがある．そのため，シミュレーションによりあらかじめキャッピングのリスクを予測し，最適な杵形状を提案することはスケジュール通りに開発を推進するために重要と考えられる．さらに，シミュレーションは，実験では観察が困難な錠剤内部の密度分布や応力分布などの情報を得ることができるため，現象の科学的な理解にも役立つと考えられる．

本研究では，錠剤の硬度測定時（diametrical compression）に生じる“錠剤の横割れ”をキャッピング傾向と定義し，2 つの形状の結晶セルロースの錠剤（シングル R 及びダブル R）について降伏条件として density-dependent Drucker-Prager Cap model を用いて FEM によるキャッピング傾向の予測法の検討を行った（図 3）．FEM によりシングル R 及びダブル R の形状の錠剤を圧縮成型したところ，錠剤内部の密度分布に違いが認められ，この差がキャッピングの生じやすさに影響していると考えられた．続いて，FEM により錠剤の硬度測定時の

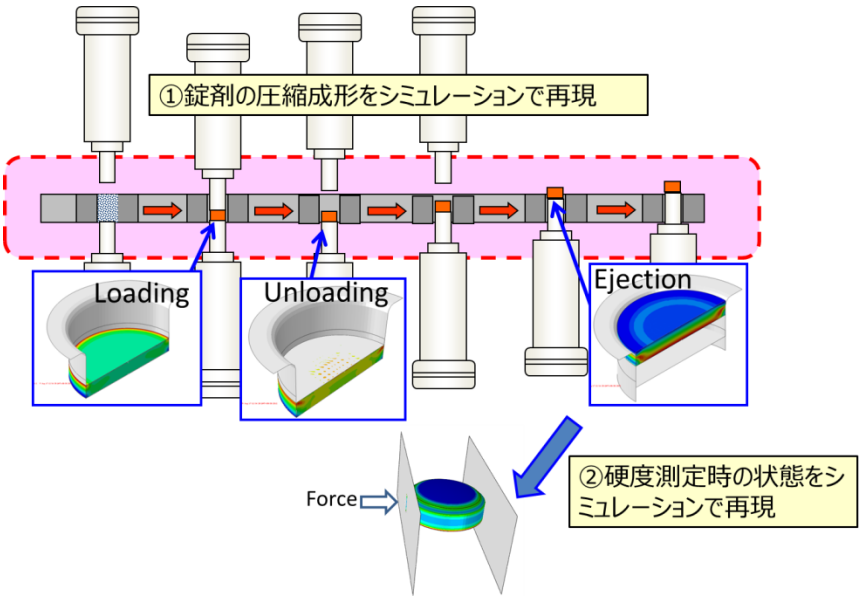



図 3　FEM によるシミュレーション

| Displacement (mm) | 0.05 | 0.1 | 0.125 | 0.15 | 0.175 |
|---|---|---|---|---|---|
| キャッピング傾向／有 | | | | | |
| キャッピング傾向／無 | | | | | |

図 4　錠剤内部の歪み変化

内部変化をシミュレートしたところ，キャッピング傾向が認められた錠剤では錠剤内部より塑性歪みが変化していることが分かった．一方で，キャッピング傾向が認められていない錠剤では錠剤の外側から塑性歪みが変化しており，この塑性歪みの変化に着目することで剤形が変化した際のキャッピング傾向の予測が可能となると考えられた（図 4）．

## 3. お　わ　り　に

我々製剤研究者は，“高品質”な医薬品を“スピード感”を持って，いち早く患者さんのもとへ届ける責務がある．そのためには，効率的な製剤設計による開発加速化が必要不可欠であり，コンピュータシミュレーションが効率化の 1 つの答えとなる可能性がある．私の学生時代は大学の研究室にマル秘のプログラムがあり，それらを使いながらシミュレーションを行っていたため，現象の基礎理論のみではなく，C 言語や Fortran などで書かれた数千から数万行にも及ぶコードを理解しなければならず，専門的なプログラミングの知識が必要であった．しかし現在では，使い勝手のよいソフトウェアが多数販売されており，プログラミングの知識がなくても比較的簡単に利用できる状況となっているため，製剤分野に益々普及することが想定される．今後，本稿で紹介させていただいた粉体シミュレーションの発展はもとより，ダイナミックシミュレーション，ビッグデータ解析，人工知能（AI）など，コンピュータを活用することによって，これまで以上に高効率で低コストを両立した革新的な製剤開発が出てくることを期待したい．

最後になりますが，本研究を遂行するに当たり，御指導を賜りました同志社大学の白川善幸教授，日高重助名誉教授に厚く御礼申し上げるとともに，研究に御協力いただきました三菱ケミカル株式会社の堀口晶夫センター長，陳媛博士，田辺三菱製薬株式会社の上司・同僚の皆さまに感謝致します．

## 引 用 文 献


1) 小西　輝, 混合工程のスケールアップにおけるシミュレーション技術の応用, *Pharm Tech Japan*, **33**, 1411–1416 (2017).
2) 粉体工学会編, 粉体シミュレーション入門, 産業図書, 東京, 1998.
3) R. Furukawa, Y. Shiosaka, K. Kadota, K. Takagaki, T. Noguchi, A. Shimosaka, Y. Shirakawa, Size-induced segregation during pharmaceutical particle die filling assessed by response surface methodology using discrete element method, *J. Drug Delivery Sci. Technol*., **35**, 284–293 (2016).
4) R. Furukawa, K. Kadota, T. Noguchi, A. Shimosaka, Y. Shirakawa, DEM modelling of granule rearrangement and fracture behaviours during a closed-die compaction, *AAPS PharmSciTech*, **18**, 2368–2377 (2017).
5) R. Furukawa, Y. Chen, A. Horiguchi, K. Takagaki, J. Nishi, A. Konishi, Y. Shirakawa, M. Sugimoto, S. Narisawa, Numerical evaluation of the capping tendency of microcrystalline cellulose tablets during a diametrical compression test, *Int. J. Pharm*., **493**, 182–191 (2015).