放射光 X 線 CT による錠剤内密度分布の測定

高山幸三,^{*,a,†} 乙黒沙織,^a 岡田信人,^a 星野真人,^b 八木直人,^b 小幡誉子^aDetermination of Density Distribution of Tablets Using
Synchrotron X-ray Computed TomographyKozo Takayama,^{*,a,†} Saori Otoguro,^a Nobuto Okada,^a Masato Hoshino,^b Naoto Yagi,^b and Yasuko Obata^a^aDepartment of Pharmaceutics, Hoshi University; 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan:and ^bJapan Synchrotron Radiation Research Institute (SPring-8/JASRI);

Kouto 1-1-1, Sayo-gun, Hyogo 679-5198, Japan.

(Received December 23, 2016; Accepted January 23, 2017)

The purpose of this study was to determine the density distribution of scored and round-faced tablets using synchrotron X-ray computed tomography. The tablets were made by direct compression of standard formulations. The density distribution of scored flat-faced tablets was uniform in the whole cross-sectional image. However, the tablet formulated using microcrystalline cellulose (MCC) was very dense at the tip of the score only. It is caused by the poor fluidity of MCC particles. In the case of round-faced tablets, the density in the central section of the tablet was relatively low, compared with those of peripheral areas. These observations correlated well with the results obtained by the finite element method simulation using appropriate material models.

Key words—X-ray computed tomography; density distribution; scored tablet; round-faced tablet

緒 言

錠剤は医薬品適用形態のおよそ 50% を占める最も重要な剤形の 1 つである。一部の例外を除き、錠剤は一定量の粉末あるいは顆粒を臼杵により圧縮して製する。そのため、錠剤内には密度の偏りが生じ、このことが様々な打錠障害（キャッピング、ラミネーション、スティッキング、バインディングなど）の原因となる可能性がある。また錠剤内密度分布は硬度や崩壊性など、基本的かつ重要な錠剤特性に対しても大きく影響することがある。密度分布や残留応力については過去に多くの研究例がある。例えば、Wu ら^{1,2)}は、乳糖粉末の圧密過程を Drucker-Prager cap (DPC) モデル³⁻⁵⁾で表し、有限要素法 (finite element method; FEM) を利用して平錠における残留応力を力学的シミュレーションにより推定した。また X-ray computed tomography (XCT) により得られた錠剤断面の密度分布と比較し、両者

がよく一致することを明らかにしている。¹⁾ さらに FEM シミュレーションにより乳糖粉末で製した凸面錠 (round-faced tablet, R 錠) の残留応力を推定し、XCT 測定による密度分布と比較し、これより残留応力や密度分布の偏りがキャッピングの原因となることを示唆している。²⁾ Sinka ら⁶⁾は、割線を施したカプレット型の錠剤を結晶セルロースにより製し、XCT を用いて錠剤断面の密度分布を測定した。その結果、割線直下や錠剤端部の密度が増大し、錠剤中央部の密度が低下することを明らかにした。また、錠剤全体の形状をわずかに変えるだけで密度分布が大きく変化することを示した。これらの研究は錠剤を設計する上で有益な基盤情報とはなるものの、いずれも錠剤成分として乳糖や結晶セルロースが単独で用いられている。乳糖や結晶セルロースは粒子間の付着凝集力が強く、単独では流動性が悪いため臼杵で圧縮しても粒子の移動が起こり難い。そのため打錠操作により錠剤内密度の局在化や微小なクラックが発生し易く、このことが XCT による錠剤内部の観察を可能にしている。しかしながら一般的な錠剤の製法を考えると、結晶セルロースや乳糖が単独で用いられることは稀であり、主薬

^a星薬科大学薬剤学教室, ^b公益財団法人高輝度光科学研究センター現所属: [†]城西大学薬学部

*e-mail: kz-tkym@josai.ac.jp

に対して複数の添加剤を混合し、さらに滑沢剤を添加することで流動性を改善している。そのため圧密に伴う密度分布の偏りは起こり難く、クラックが発生することもない。したがって打錠用混合粉末や打錠用顆粒においては、通常の XCT 装置を用いても錠剤の密度分布やクラックを高感度に観察することはほとんど不可能である。

筆者ら⁷⁻¹⁰⁾は、FEM シミュレーションを利用し、標準的な処方と工程で製した錠剤に対して、圧密後の残留応力や外力負荷に伴って発生する垂直応力及びせん断応力の推定を行った。その結果、打錠用に加工された粉末や顆粒であっても、わずかに応力の偏在が認められ、その推定値は錠剤特性（硬度、崩壊性、分割均一性など）と高度に相関することを報告している。しかしながら、これまでのところ FEM シミュレーションの結果を実験的に検証するには至っていない。そこで本研究では、新たに放射光（synchrotron radiation）XCT（SXCT）を利用し、標準的な錠剤処方で製した平型割線錠並びに R 錠について錠剤内密度分布の高精度測定を試みた。

方 法

1. 試料及び試薬 アセトアミノフェンはマリノクロットジャパン株式会社（東京）より購入した。乳糖（Tabletose 80）はメグレ・ジャパン株式会社（東京）より購入した。コーンスターチは日澱化学株式会社（大阪）より購入した。低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC, LH-21）は信越化学工業株式会社（東京）より購入した。結晶セルロース（セオラス® PH-101）は旭化成ケミカルズ株式会社（東京）より購入した。ステアリン酸マグネシウム（Mg-St, 植物由来）は和光純薬工業株式会社（大阪）より購入した。また、各試薬はすべて同一ロットのものをを用いた。

2. 平型割線錠の調製 Table 1 に示した処方に従い、Mg-St 以外の各試料を、乾熱乾燥機 [DF411, ヤマト科学株式会社製（東京）] を用いて 75°C 条件下で 12 時間乾燥し、呼び寸法 250 μm の篩を用いて篩過した。すべての試料を正確に秤量し、ポリエチレン袋にて 2 分間混合し、その後 Mg-St を加えて再度 1 分間混合した。混合粉体 200.0 mg を精秤し、油圧式コンパクトプレス [PCH-20, NPa システム株式会社（蕨）] を用いて

Table 1. Formulation of Scored Tablet by Direct Compression

Components	1 Tablet (mg)
Lactose	40.8
Corn starch	33.5
Microcrystalline cellulose	118.4
Low-substituted hydroxypropyl cellulose	6.3
Magnesium stearate	1.0
Total	200.0

Table 2. Formulation of Round-faced Tablet by Direct Compression

Components	1 Tablet (mg)
Acetaminophen	50.0
Lactose	31.0
Corn starch	25.0
Microcrystalline cellulose	88.0
Low-substituted hydroxypropyl cellulose	5.0
Magnesium stearate	1.0
Total	200.0

打力 4 kN にて直接圧縮し、直径 8.0 mm の割線錠を製した。なお、割線深度を 1.0 mm、割線角度を 75°とし、上杵面の加工によって割線が錠剤上面中央部に位置するように製した。また結晶セルロース 200.0 mg のみからなる割線錠を同一条件にて製し、コントロールとした。

3. R 錠の調製 Table 2 に示した処方に従い、Mg-St 以外の各試料を、乾熱乾燥機 [DF411, ヤマト科学株式会社製（東京）] を用いて 75°C 条件下で 12 時間乾燥し、呼び寸法 250 μm の篩を用いて篩過した。すべての試料を正確に秤量し、ポリエチレン袋にて 2 分間混合し、その後 Mg-St を加えて再度 1 分間混合した。混合粉体 200.0 mg を精秤し、フルオート単発式打錠機 [AUTOTAB-500, 市橋精機株式会社（京都）] を用い、打力 8 kN にて、直径 8.0 mm、曲率半径 $\phi=12.0$ mm の R 錠を製した。また同一処方、同一条件にて直径 8.0 mm の平錠を製し、コントロールとした。

4. SXCT の測定 高輝度光科学研究センター [JASRI SPring-8, BL20B2 第 3 実験ハッチ（光都）] にて測定した。¹¹⁾ エネルギーは 15 keV、検出器は可視光変換型画像検出器 [ビームモニター 4 (AA60, 浜松ホトニクス株式会社製（浜松）) と sCMOS カ

Fig. 1. Density Distribution in the Horizontal X-Y Cross Section of Scored Tablets Prepared Using Microcrystalline Cellulose Alone (A) and Formulation in Table 1 (B) Based on the Measurement by Synchrotron X-ray CT

The images show the X-Y cross section at the midpoint of the tablets. The score line is located at horizontal level. In tablet A, a high-density area was observed along the score line whereas the density of tablet B was uniform.

Fig. 2. Density Distribution in the Horizontal Y-Z Cross Section of Scored Tablets Prepared Using Microcrystalline Cellulose Alone (A) and Formulation in Table 1 (B) Based on the Measurement by Synchrotron X-ray CT

The images show the Y-Z cross section at the midpoint of the tablets. In tablet A, a high-density area was observed at the tip of the score, whereas the density of tablet B was uniform.

メラ (ORCA Flash 4.0, 浜松ホトニクス株式会社製 (浜松))]]とした。また画素サイズは $6.5 \mu\text{m}/\text{pixel}$ とし、画像一枚あたり $1240 \times 1240 \text{ pixels}$ とした。ビームサイズは $13.5 \text{ mm} \times 13.5 \text{ mm}$ 、露光時間は投影像 1 枚あたり 500 ms 、投影数は 3000 投影とし、試料と検出器間距離は 50 mm に設定した。画像再構成は convolution back-projection (CBP) 法により行った。再構成に際しては、すべての錠剤試料から得られた元画像データの最大値と最小値を求め、これらの値を上下限閾値とし、8 bit の TIFF 画像として規格化した。なお必要に応じ断層写真を Image J にて加工し数値化した。

結果及び考察

1. 割線錠の密度分布 Figure 1 に割線錠の中心部における XY 軸断面画像を示す。なお割線は錠剤中央部の水平方向に位置し、カラスケールは黄-赤になるほど、密度が高いことを示す。¹²⁾ Figure 2 に YZ 軸断面画像を示す。この画像は深さ

方向に撮影した画像を 4 ピクセル毎に重ね合わせ立体化したのち、縦方向中央部の断面として示したものである。結晶セルロースのみで製した割線錠では割線部位に沿って高密度な部分が現れた。これに対し複数の添加剤から構成される処方 (Table 1) では、割線部位で特に高い密度を示すことはなく、錠剤全体にほぼ様な密度であった。

筆者ら⁹⁾は、割線の形状 (角度と深度) を様々に変化した平錠について、外力の負荷により錠剤内に発生する応力を、弾性モデルを仮定した FEM シミュレーションにより推定している。その結果、曲げ応力の負荷により割線先端部に応力が集中し、その値は割線の深度に比例して増大することを見出した。一方割線角度の影響はほとんど認められなかった。さらに割線錠を直径方向に 2 つの剛体で挟んで外力を負荷すると、割線近傍で錠剤内部に著しい応力変化が起こり、これらの値が錠剤の分割強度や破壊強度の実験値と良好に相関することを明らかにした。FEM シミュレーションでは、錠剤を密度

Fig. 3. Laminagrams in the Horizontal X-Y Cross Section of Flat-faced (A) and Round-faced (B) Tablets Prepared Using Formulation in Table 2 Based on the Measurement by Synchrotron X-ray CT

The photos show the X-Y cross section at the midpoint of the tablets. The whiter area shows a greater absorption of X-ray, thus displaying a higher density. The density of tablet A is greater than that of tablet B.

Fig. 4. Cumulative Number of White Pixels in Ordinate with Abscissa of Internal Quadrate in Laminagrams in the Horizontal X-Y Cross Sections of Flat-faced (A) and Round-faced (B) Tablets

The number of white pixels for tablet A is greater and more uniform than those for tablet B. The number of white pixels in the central section of tablet B is lower than that in the peripheral area.

一定の均一な弾性体と仮定し、ヤング率とポアソン比をパラメータとして割線近傍に発生する応力を推定している。しかしながら、弾性モデルの妥当性については実験的な検証を行っていない。Figure 1 及び 2 に示したように、標準的な錠剤処方 (Table 1) では、結晶セルロース単独と異なり、圧縮成型後も内部密度がほぼ一様に維持されており、割線近傍で特に高い密度になることはなかった。Table 1 の処方では Mg-St が配合されることで混合粉体の流動性が確保され、臼杵による圧密においても粒子の移動が起こり一様な密度が維持されたものと推定され

る。以上より SXCT を駆使することで、FEM シミュレーションで仮定した一様に均質な弾性モデルを利用することの妥当性が実験的に検証された。

2. R 錠の密度分布 Figure 3 に錠剤中心部における XY 断層写真を示す。グレースケール写真では、白色が強いほど X 線の吸収量が多く密度が高いことを示す。平錠の写真は R 錠に比較して白く、全体に高密度となる可能性が示唆された。R 錠では、錠剤中央部より周辺部での密度がいくぶん高くなる傾向がみられた。断層写真の結果を定量化するために、Image J を用いて画像中の白色画素を計

測した。すなわち、Fig. 3 の写真の円に内接する正方形を計算範囲とし、縦軸（1-570）方向の白色画素数を横軸の画素毎に積算し、積算画素数を横軸（1-570）に対してプロットした。画像から数値データを抽出する方法は種々考えられるが、上に述べた方法は写真の円に内接する正方形が一義的に決まるため客観性に優れている。一方で正方形の四隅と中央部分では数値データに位置の差が生じるため、かならずしも精密なデータの取り扱いとはなっていない。したがって本手法は平錠と R 錠の相対的な比較に限定して用いる必要がある。結果を Fig. 4 に示す。平錠における縦軸方向の白色画素数は 97-98 であり、全画素数の約 17% を占めていた。これに対し R 錠では、80-82 の白色画素であり、これは全画素数の約 14% であった。また平錠の白色画素数は部位により差がなく一様だが、R 錠では中心部の白色画素が少なく端部で多くなる傾向が認められた。したがって、同一処方、同一工程であっても平錠では粉体粒子がより強く圧密されるのに対し、R 錠では、中心部ほど密度が低くなることが明らかになった。R 錠の錠厚は周辺部より中央部で厚いため、粉体粒子の移動が不十分であると打錠操作によって錠剤中央部分の粒子間結合力より粒子と杵面との結合力が強くなり、スティッキングを起こし易くなる。SXCT を利用すれば、標準的な処方であっても錠剤中央部と周辺部の密度差を鋭敏に検出することが示された。

筆者ら¹⁰⁾は、Table 2 に示す処方の圧密過程を DPC モデルで表し FEM シミュレーションを適用して打錠後の錠剤の残留応力分布を推定している。その結果、垂直応力及びせん断応力のいずれにおいても、平錠での残留応力は一様で錠剤内での圧密状態に大きな変化はみられなかった。一方、R 錠（曲率半径 $\phi=12$ mm）では、上杵側に強いせん断応力が、また錠剤中心から下杵側に強い垂直応力が残留し、密度の局在化が示唆された。Figure 4(B) に示したように、SXCT から得られた R 錠における密度分布の測定値は、錠剤中央部分では低密度であり端部では高密度化することが確認された。これより流動性の改善された標準的な錠剤処方であっても、R 錠では密度分布の偏りが生じることが示唆された。FEM シミュレーションで利用した DPC モデルでは、ヤング率、ポアソン比に加えて、壁面摩擦角や

塑性変形に関するパラメータが利用されるため、粉体の圧密過程に伴う応力分布や密度分布を忠実に再現できるものと考えられる。SXCT の結果は FEM シミュレーションの推定値を支持するものであり、DPC モデルの妥当性を実験的に検証することができたと考えられる。しかしながら XZ 断層写真では、密度分布の差が不明瞭であり FEM シミュレーションに対応する結果は得られなかった。XZ 面は XY 面に比較すると面積が小さく明確な差がみられなかった可能性がある。今後は処方や工程を系統的に変化させて錠剤を製し、SXCT 測定結果と FEM シミュレーションとの対応を精査する予定である。

謝辞 本研究は、JSPS 科研費 JP26460047 の助成を受けたものです。また JASRI SPring-8 課題番号：2014B1055 により実施されました。ここに記して感謝の意を表します。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Wu C.-Y., Ruddy O. M., Bentham A. C., Hancock B. C., Best S. M., Elliott J. A., *Powder Technol.*, **152**, 107-117 (2005).
- 2) Wu C.-Y., Hancock B. C., Mills A., Bentham A. C., Best S. M., Elliott J. A., *Powder Technol.*, **181**, 121-129 (2008).
- 3) Aydin I., Briscoe B. J., Şanlıtürk K. Y., *Powder Technol.*, **89**, 239-254 (1996).
- 4) Coube O., Riedel H., *Powder Metallurgy*, **43**, 123-131 (2000).
- 5) Michrafy A., Ringenbacher D., Techoreloff P., *Powder Technol.*, **127**, 257-266 (2002).
- 6) Sinka I. C., Burch S. F., Tweed J. H., Cunningham J. C., *Int. J. Pharm.*, **271**, 215-224 (2004).
- 7) Hayashi Y., Miura T., Shimada T., Onuki Y., Obata Y., Takayama K., *J. Pharm. Sci.*, **102**, 3678-3686 (2013).
- 8) Hayashi Y., Otaguro S., Miura T., Onuki Y., Obata Y., Takayama K., *Chem. Pharm. Bull.*, **62**, 1062-1072 (2014).
- 9) Okada N., Hayashi Y., Onuki Y., Miura T., Obata Y., Takayama K., *Chem. Pharm. Bull.*, **64**, 1142-1148 (2016).
- 10) Otaguro S., Hayashi Y., Miura T., Uehara N.,

-
- Utsumi S., Onuki Y., Obata Y., Takayama K., *Chem. Pharm. Bull.*, **63**, 890–900 (2015).
- 11) Uesugi K., Hoshino M., Takeuchi A., Suzuki Y., Yagi N., *Proc. SPIE*, **8506**, 85060I (2012).
- 12) Busignies V., Leclerc B., Porion P., Evesque P., Couarraze G., Tchoreloff P., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **64**, 38–50 (2006).