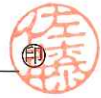


論文内容要旨 (和文)

氏名 佐藤英明

論文題目 CAEを活用した新しい製剤設計手法の開発

医薬品やサプリメントは水またはお湯とともに嚙まずに服用・摂取することが多いため、食品と比べ嚙下の負担は大きい。さらに一般的に患者は医薬品の臭いや味を嫌う傾向にある。また高齢者の嚙下力の低下や小児が医薬品の服用を嫌うことは既知の事実である。したがって、嚙下性の向上はユーザビリティの観点から極めて重要である。

錠剤は、最も普及している剤形である。錠剤は円形錠を例にとると、錠剤の直径(錠径)・曲率半径・厚み(錠厚)などで構成されており、錠径あるいは錠径・錠厚と嚙下性の関係については多数報告されているが、これら三つの因子と嚙下性の関係については研究がなされていない。さらに、錠剤の形状によっては錠剤の強度(錠剤硬度)や錠剤を圧縮成形する金型(打錠杵)の強度が低下することが経験的に知られているが、それらを事前予測する技術については十分な研究がなされていなかった。

一方、機械・電気・情報・建築の分野などを中心に、設計開発の高効率化に貢献する様々なCAE(Computer Aided Engineering)解析技術が研究され、産業上利用されている。しかしながら、食品業界や医薬業界での適用事例は多くないのが実情である。

本研究ではCAE解析技術を活用することで、錠剤の嚙下性、錠剤硬度、錠剤打錠杵の強度などを解析することにより、これまで未知であった現象を究明するとともに、新しい製剤設計手法の確立に挑戦した。

第1章では、緒言として本論文の背景と目的、内容や意義について述べた。本研究の意義は、産業的価値としては、嚙下性に優れた錠剤の開発であり、学問的価値としては、薬剤学とCAEの融合による相互の発展である。そして、最大の意義は世界の健康文化に貢献することである。

第2章では、製剤とCAE解析技術の概要について述べた。製剤とは、医薬品の有効成分に賦形剤などを加えて、使用するのに適当な形に製したものを、またはその工程をいう。CAEとはComputer Aided Engineeringの略であり、コンピューター支援による工学である。製剤の分野においては有限要素法の報告事例は少ないが、個別要素法や応答曲面法は広く活用されている。

第3章では、20~50代の被験者10名を対象とし、36種類の形状の異なる円形錠剤の嚙下性官能評価を実施し、マルチスプライン補間による応答曲面法を用いた解析を行った。その結果、錠径は単純に小さければ嚙下性に優れるわけではなく、曲率半径と錠厚に応じた最適な錠径が存在することが示唆された。また、50~70代の被験者10名を対象とし、同様の手順で嚙下性官能評価と応答曲面法による解析を行った。さらに錠剤の握みやすさについても官能評価と解析を実施した。その結果、錠剤の嚙下性と握みやすさの関係はトレードオフであることが分かった。そこで汎距離関数により多目的同時最適解を探索し、両者がともに優れる形状を特定し、高齢者にとって服用性に優れた錠剤形状として提案した。

第4章では、FEM (Finite Element Method) 解析 (ANSYS ソフトウェア) により錠剤成形時に発生する金型 (打錠杵) の反力を算出し、これを錠剤の局所的なヤング率として転写する方法 (転写モデル) により、錠剤硬度を予測する手法について述べた。錠剤硬度 (実験値) と反力 (解析値) の相関係数は 0.987 であり、良好に一致した。本手法の適用可能な範囲 (処方, 粉体物性, 打錠機運転条件など) については、今後実験による検証を積み重ねる必要がある。

第5章では、同じく FEM (ANSYS ソフトウェア) による杵の応力解析を実施した。杵の物性値は JIS に準拠した引張り試験片の作成および引張り試験の実施によって得た。本解析では粉体圧縮時に杵が錠剤の表面を僅かに滑るような状態を表現するために、杵の表面と錠剤には「摩擦なし/杵と錠剤の滑りと分離を許容」という接触条件を設定した。応力が集中している箇所は杵先の端部でありこれまでの経験則による破壊事例の報告と一致しており、解析結果の妥当性が示唆された。

第6章では、本研究成果を活用した商品について述べた。アサヒフードアンドヘルスケア株式会社から発売されているグルコサミンなどのサプリメントに活用されている。

第7章では、本研究のまとめと今後の展望について述べた。製剤の分野においては応答局面法が主流となると予測するが、製剤学の学問的な発展に繋げるためには、有限要素法などの活用が必須であり、そのためには工学系の研究者・技術者の知識や経験が必要である。

以上の結果を総括し、CAE を活用した新しい製剤設計手法の開発として記した。

学位論文の審査及び学力確認の結果の要旨

平成 24 年 8 月 7 日

理工学研究科長 殿

論文博士論文審査委員会

主査 小沢田 正



副査 近藤 康雄



副査 古川 英光



副査



副査



学位論文の審査及び学力確認の結果を下記のとおり報告します。

記

1. 論文申請者

氏名 佐藤 英明

2. 論文題目 (外国語の場合は, その和訳を併記する。)

..... CAE を活用した新しい製剤設計手法の開発

3. 審査年月日

論文審査 平成 24 年 7 月 24 日 ~ 平成 24 年 8 月 6 日

論文公聴会 平成 24 年 8 月 6 日

場所 工学部 5 号館 302 教室

学力確認 平成 24 年 8 月 6 日

4. 学位論文の審査及び学力確認の結果 (「合格」・「不合格」で記入する。)

(1) 学位論文審査 合格

(2) 学力確認 合格

5. 学位論文の審査結果の要旨 (1,200 字程度)

別紙のとおり

6. 学力確認の結果の要旨

別紙のとおり

別紙

氏名	佐藤 英明
学位論文の審査結果の要旨	
<p>錠剤は、最も普及している剤形である。本研究ではCAE解析技術を活用することで、錠剤の嚥下性、錠剤硬度、錠剤打錠杵の強度などを解析することにより、これまで未知であった現象を究明するとともに、新しい製剤設計手法の確立に挑戦した。本論文は以下の7章により構成されている。</p> <p>第1章では、本論文の背景と目的、内容や意義について述べた。本研究の意義は、産業的価値としては、嚥下性に優れた錠剤の開発であり、学問的価値としては、薬剤学とCAEの融合による相互の発展である。そして、最大の意義は世界の健康文化に貢献することである。</p> <p>第2章では、製剤とCAE解析技術の概要について述べた。製剤とは、医薬品の有効成分に賦形剤などを加えて、使用するのに適当な形に製したものを、またはその工程をいう。CAEとは、コンピューター支援による工学である。製剤の分野においては有限要素法の報告事例は少ないが、個別要素法や応答曲面法は広く活用されている。</p> <p>第3章では、20～50代の被験者を対象とし、36種類の形状の異なる円形錠剤の嚥下性官能評価を実施し、マルチスプライン補間による応答曲面法を用いた解析を行った。その結果、錠径は単純に小さければ嚥下性に優れるわけではなく、曲率半径と錠厚に応じた最適な錠径が存在することが示唆された。また、50～70代の被験者を対象とし、同様の手順で嚥下性官能評価と応答曲面法による解析を行った。さらに錠剤の掴みやすさについても官能評価と解析を実施した。その結果、錠剤の嚥下性と掴みやすさの関係はトレードオフであることが分かった。そこで汎距離関数により多目的同時最適解を探索し、両者がともに優れる形状を特定し、高齢者にとって服用性に優れた錠剤形状として提案した。</p> <p>第4章では、FEM解析(ANSYS)により錠剤成形時に発生する金型(打錠杵)の反力を算出し、これを錠剤の局所的なヤング率として転写する方法(転写モデル)により、錠剤硬度を予測する手法について述べた。錠剤硬度(実験値)と反力(解析値)の相関係数は0.987であり、良好に一致した。</p> <p>第5章では、FEMによる杵の応力解析を実施した。本解析では粉体圧縮時に杵が錠剤の表面を僅かに滑るような状態を表現するために、杵の表面と錠剤には「摩擦なし/杵と錠剤の滑りと分離を許容」という接触条件を設定した。応力が集中している箇所は杵先の端部でありこれまでの経験則による破壊事例と一致しており、解析結果の妥当性が示唆された。</p> <p>第6章では、本研究成果を活用した商品について述べた。アサヒフードアンドヘルスケア株式会社から発売されているグルコサミンなどのサプリメントに活用されている。</p> <p>第7章では、本研究のまとめと今後の展望について述べた。</p> <p>本研究の成果は、学術雑誌へ3編掲載され、国際会議で1件の発表を行っている。また、これらの研究に対して2件の学会賞を受賞しており、客観的評価が得られている。</p> <p>以上を総合的に判断して、本論文の内容は博士(工学)の学位論文として十分に評価できるものと認め、合格と判定した。</p>	
学力確認の結果の要旨	
<p>学力確認は、学位論文公聴会における質疑応答および個別面接により、本論文に関連する材料学、材料力学、CAE、FEMなどについて実施した。その結果、博士として必要とされる専門知識を十分有していると判断した。また、英文論文の執筆および国際会議発表の実績により、英語の知識は十分であると判断した。</p> <p>以上を踏まえ、審査委員全員による協議の結果、合格と判定した。</p>	