

教育研修会に参加して

※ 101 号に写真を載せずに掲載したため、写真と併せ再度掲載いたします。

第16期 固形製剤教育研修会 第2回・第3回 参加報告

高橋 佑和 アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 技術企画部
エンジニアリンググループ

はじめに

固形製剤教育研修会は「医薬品製造技術と品質評価」をテーマに8回に分けて開催される。本研修会は固形製剤の設計製造プロセスに沿って、化合物の分析から製剤化、包装、医薬品工場エンジニアリングについて各プロセスの専門家による講義に加えて、実際に設備を動かして行う実習、討論により深い工程理解と実践的な知識を身に着けることができるプログラムである。

2017年5月15日(月)および16日(火)に第16期固形製剤研修会第2回および第3回が開催された。本稿ではその概要を紹介する。

第2回 研修会

概 要

開催日：2017年5月15日(月)

テーマ：粉碎工程の基礎から応用について

場 所：柏の葉公園 公園センター

ホソカワミクロン株式会社

東京テストセンター

第2回研修会ではホソカワミクロン株式会社の先生方より粉碎工程についてご教授頂いた。午前には粉碎および粉碎機の原理、粉体物性の評価に関する講義、午後はグループに分かれて各種粉碎機を用いた粉碎実習、粉体の物性評価を行った。

講 義

午前は次の2テーマについて講義頂き基礎的な知識を学んだ。

① 微粉碎機の基礎から応用および重要パラメータ

— 粉碎の基礎理論から各機種の特徴・型式選定および応用例 —

ホソカワミクロン株式会社
医薬プロジェクトチーム
技術担当 三原 敬明 先生

本講義では「製剤工程における粉碎の目的」から始まり、粉碎の原理、粉碎機の種類、医薬品製造向け設備の特徴、トラブル事例と対策についてご教授頂いた。

粉碎の基本原理には「せん断」、「磨砕」、「衝撃」、「圧縮」の4種類があり、通常はこれらの原理が複合的に作用する。粉碎機はモータ動力等により外力を与えることで粉碎する機械式とジェット気流により粉碎する気流式に大別できる。機械式はさらに外力の印加方法により回転衝撃式、媒体式、その他に分類できる。機械式の特徴は粗砕から微粉碎まで幅広く利用可能であり、生産性が高い点である。一方、気流式は超微粉碎が可能であり、気流中で粉碎するため発熱による影響が抑えられる点である。

多くの粉碎機には粉碎機構に加えて分級機構が備わっている。分級機構により粉碎した粒子を装置外に排出し、径の大きなものを再度粉碎することで円滑な粉碎を補助する。分級機構は「間隙式」、「スクリーン式」、「自然気流式」、「強制気流式」の4つに大別され粉碎方式にあわせて適切なものが組み合わせられ利用される。

粉碎機は方式により特性が異なるため、対象の粉体の物性および目標粒子径に応じて、適切な粉碎機を選択する必要がある。



第2回 講義風景

② 粉体物性評価方法について

—粉砕工程における「粉体」の挙動評価について—

ホソカワミクロン株式会社

粉体システム事業本部

測定機担当 村木 圭一 先生

本講義では粉体物性の評価項目および評価方法をご教授頂いた。

粉体品質の代表的な評価項目には粒度分布、流動性がある。

粒度分布は製剤の溶出速度制御において非常に重要なパラメータである。粒度分布がばらつくと粒子の比表面積にばらつきが生じ、結果として設計通りの溶出プロファイルが得られない。従来はサンプリングした試料をオフライン分析していたが、粒子径のばらつきの変動サイクルとサンプリング周期が一致した場合、粒子径の変化を見逃す恐れがある。近年、この課題を解決する方法として粒度分布をリアルタイムモニタリングする設備(ホソカワミクロン社製オプティサイザ)が開発、技術確立されている。オプティサイザはレーザー回折を用いた粒度分布測定センサを粉砕機に取付けて粉砕物の粒度分布を連続的にモニタリングする装置である。オプティサイザにより従来は保証できなかったサンプリング間の粒度分布変化を連続に確認でき高度な粉砕制御が可能となる。

粉体の流動性は、安息角やかさ密度測定などにより評価する。安息角は粉体を上方から落下させ積もらせた際の稜線のなす角度である。かさ密度は一定の容積に粉体を充填した際の重量との比で求められる。流動性は物質固有の物性値ではなく、評価法、試験者の手技に大きく依存する。そのため測定手順を明確化し複



第2回 実習風景

数回繰り返し測定により結果の妥当性を高める運用が必要である。

実習・見学

実習はホソカワミクロン株式会社東京テストセンターへ移動し、6人程度の小グループに分かれてジェットミルおよびピンミルによる粉砕実験、粉体特性の計測実習、テストセンターに展示されている粉体加工設備の見学を実施した。実際に粉砕機に触れることで構造や原理の理解を深めることができた。またピンミル粉砕品の粒度分布を測定した結果、ピンディスク回転数と粒子径には相関があり、回転数に応じて粒子径が変化するピンミルの特徴を確認できた。

おわりに

研修を通じて自社保有機以外の多種多様な粉砕方式の特徴を学ぶことができ非常に有意義であった。また実際に設備に触れて運転、分析をすることで粉砕機の



第2回 集合写真

原理や構造を理解できた。第1回の結晶分析、そして今回の研修を通して製剤における粒子径制御の重要性を学んだ。製剤設計の目線を持ったエンジニアとなれるようこの研修で学んだ知識を日々の業務で活かしていきたい。

この度はご多忙の中、講義、実習の機会を用意下さいましたホソカワミクロン株式会社の皆様、また開催にご尽力下さいました製剤機械技術学会の皆様に参加者を代表して御礼申し上げます。

第3回 研修会

概 要

開催日：2017年5月16日（火）

テーマ：各種混合機の混合特性評価

場 所：ホテルサンライフガーデン

株式会社徳寿工作所

第3回研修会では株式会社徳寿工作所の先生方より混合工程についてご教授頂いた。午前は混合工程の現象解説および設備構造、分析に関する講義、午後はグループに分かれて各種混合機を用いた実習、評価を行った。

講 義

午前は次の2テーマについて講義頂き基礎的な知識を学んだ。

① 混合操作の基礎と医薬品製造への応用

株式会社徳寿工作所

研究開発部 朝日 正三 先生

本講義では、「混合の概念」「混合機構」などの混合原理の紹介、「操作条件の影響」「スケールアップ則」と運用上留意すべき内容まで幅広くご教授頂いた。

粉粒体混合の定義は「2種類以上の粉粒体を均質な

分布にすること」である。混合機内での現象は混合曲線をもとに対流混合、対流せん断混合、拡散混合の3つに分類することができる。混合初期は容器全体の対流による混合が支配的なのに対し、混合後期ではミクロな拡散混合へ現象が変化する。対流混合と拡散混合の中間状態である対流せん断混合域では、時間と標準偏差の変化から混合速度計数を求めることができ、混合度係数は使用する混合機によって大きく異なる。拡散混合へ変化した後も混合を続けると偏析が生じる場合があり注意が必要である。

混合は材料の流動により進むため、操作条件（投入量や投入順序）により結果が異なる。粉粒体混合において目的とする混合物を得るためには、材料の特性を把握し最適な混合機を選択と適切な操作条件設定が必要である。

混合工程のスケールアップでは「幾何学的相似性」、「運動の相似性」、「力学的相似性」の3つの要素、置き換えると「容器形状」、「混合機構」、「粉粒体に作用する力」の相似性を確保することがポイントである。「粉粒体に作用する力」の相似性を確保する方法として、機械攪拌型では攪拌羽の外周速度を一定にする方法、容器回転型ではフルード数を一定にする方法が紹介された。

② 各種混合機の特性と混合度評価方法

株式会社徳寿工作所

研究開発部 勝又 正樹 先生

本講義では混合状態の評価法、サンプリング方法および混合機特性および選定方法についてご教授頂いた。サンプリングの重要条件は「サンプルが混合物全体を代表していること」「サンプリングにより混合を乱さないこと」である。チャンピオンデータによる評価とならないよう混合方式やスケールに応じて、適切なサンプリング点数と位置を設定する必要がある。

混合機は「容器回転式」「機械攪拌式」「流動攪拌式」「無攪拌式」「高速せん断・衝撃式」の5種類に大別される。これらは混合時に粉粒体に与える外力の強度によってⅠ群～Ⅲ群に分類できる。Ⅰ群は容器回転式等の対流混合主体で与える外力が小さい方式が該当する。壊れやすい粉粒体の混合に適しており、混合進行が緩やかなため比較的ラフな時間管理で状態制御することが可能である。Ⅱ群は機械攪拌式等のせん断混合主体の方式が該当する。凝集体を解砕することができるためダマになりやすい材料の混合に向く。Ⅲ群には高速せん断・衝撃式の混合機が該当する。粉粒体に強い外力を与えることで、凝集体を解砕、変形させるこ



第3回 講義風景

とも可能である。

混合機を選定する際は目標とする混合状態や材料の物性に加えて、処理量や操作環境、設置スペース、費用等の要素も加味して選定する必要がある。

実習・見学

午後は株式会社徳寿工作所へ移動し複数の班に分かれて混合実験を実施した。明度の異なる炭酸カルシウム（白色）と酸化鉄（赤色）の粉体を混合し、一定間隔で粉体の明度測定を行い混合時間と混合状態の変化を評価した。また混合機は各班異なるもの（徳寿工作



第3回 実習風景

所製 MM-140 型、V-60 型、JM-75 型、W-60 型、CV-60 型、R-50 型）を用い、機種による混合特性の違いを比較検討した。

実習後各班の混合物の明度変化を比較したところ、機種の相違により混合の進み方に差があることが確認できた。

おわりに

混合機の中で起きている現象、原理を知ることができ大変勉強になった。混合機に様々な方式があることを知り、各方式の違いを自分の目で確認することで各混合方式の特性を理解することができた。恥ずかしながら、今までは混合の原理、現象は詳しく理解できておらず、一定時間攪拌することで混合できるものと考えていたが、実際には容器の中で様々な現象が複雑に重なりあって混合されており、混合工程の奥深さを知ることができた。また、混合の専門家から取扱上の注意点など実務につながる経験を聞くことができ、大変有意義であった。

末筆になりますが、ご多忙の中、講義、実習の機会をご用意下さいました株式会社徳寿工作所の皆様、また開催にご尽力下さいました製剤機械技術学会の皆様に参加者を代表して御礼申し上げます。



第3回 集合写真