

教育研修会に参加して

第17期 固形製剤教育研修会 第2回 粉碎工程の基礎から応用について 第3回 各種混合機の混合特性評価

小橋 亮子 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 生産技術研究所

はじめに

固形製剤教育研修会は8回10日間にわたり「医薬品製造技術と品質評価」をテーマに開催される。本研修会は薬物の物性評価、粉碎、混合、造粒、打錠、コーティング、包装および工場設計など講義だけでなく、グループ単位の実習、ワークショップを行うことで固形製剤の製造及び品質に関する技術、実践的な知識を習得することができるプログラムである。

2018年5月21日（月）および22日（火）に第17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：2018年5月21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

プログラム：

<講義>

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

瀧野 康博 先生

2. 粉体物性評価方法について

— 粉碎工程における「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

<実習・見学>

1. 測定実習（パウダーテスタ、マスターサイザ、ベネトアナライザ）
2. ピンミル（100UPZ）+オンライン粒度測定
3. ジェットミル実習・見学（100AFG、100AS、50AS、MJQ-LAB、AFG-CR）
4. 小型実験機（ピコライン）および中型機（FM-1P、ACM-15H、160UPZ）見学
5. 一般機器見学

講義

1. 微粉碎機の基礎から応用および重要パラメータ

本講義では「製剤工程における粉碎の目的」から始まり、粉碎原理、各種粉碎機の特徴、機種選定など基礎的な内容から実践的な内容まで幅広く説明があった。

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、粉碎機ではこれらの原理が複合的に作用する。粉碎機の粉碎機構は機械的外力により粉碎する「機械式」とジェット気流を利用して粉碎する「気流式」に大別できる。多くの粉碎機には粉碎機構に加えて分級機構が組み込まれている。分級機



第2回 講義風景

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つに大別される。装置により粉碎機構、分級機構の原理は異なるため、使用する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。

2. 粉体物性評価方法について

本講義では粉体物性の評価法について説明があった。代表的な粉体特性として粒度分布、流動性が挙げられる。

粉体特性を評価するうえで、測定結果の信頼性が重要となる。粒度分布測定では従来オフラインサンプリングが実施されている。しかし、オフラインサンプリングでは粒子径のばらつきを見逃す恐れがある。オプティサイザ（ホソカワミクロン社製 OPTISIZER XO）を用いて粉碎中の粒度分布をリアルタイムに測定することで、規格外の粉碎品が得られた場合でも製品ロスを最小限に抑えることが可能となる。

粉体の流動性は安息角やかさ密度測定により評価する。粉体の流動性は物質固有の特性値ではないため、その評価値は評価方法、試験者の手技に大きく左右される。そのため、粉体の流動性の測定手順は簡単でシンプルな方法で規格化することが求められる。主観を排除しやすく簡便な安息角測定法として、パウダーテ

スタ（ホソカワミクロン社製 PT-X）を用いて画像処理を活用する方法が紹介された。

実習・見学

実習は6人程度の小グループに分かれて行われた。粉体特性の測定実習、ジェットミルおよびピンミルによる粉碎実習、テストセンター内にある装置および設備の見学を実施した。実際に装置に触れることで、午前中に行われた講義内容についてさらに理解を深めることができた。またピンミル粉碎品の粒度分布測定結果より、ピンディスク回転数が速いほど粒子径が小さくなることを確認できた。



第2回 実習風景



第2回 ホソカワミクロン株式会社での集合写真

おわりに

講義と実習を通して、粉碎工程についての理解を深めることができた。特に見学では自社で経験できない機器を間近で見ることができ、各機種の粉碎の原理や違いをイメージし易くなった。また、研修を通して専門家の方、参加者と意見交換をすることができたので、貴重な経験となった。

最後になりましたが、貴重なお時間を割いて講義ならびに実習の機会をご提供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：2018年5月22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

プログラム：

<講義>

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

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

<実習・見学>

1. 混合実習
2. 粉体機器紹介、工場見学



第3回 講義風景

講義

1. 混合操作の基礎と医薬品製造への応用

本講義では、「混合の概念」「混合機構」などの基礎的な内容から、「操作条件の影響」「スケールアップ則」と実践的な内容まで幅広く説明があった。

粉粒体混合とは「2種類以上の粉粒体を均質な分布にすること」である。粉体の混合機構には、対流混合、せん断混合、拡散混合があり、これらの機構が同時に作用することで混合が進行する。どの機構が支配的であるかは混合機の形式、構造および操作条件によって大きく異なる。また、混合の進行過程では混合材料の物性差の影響を大きく受けるため、適正な混合機の選定とその操作条件の設定が重要となる。

混合工程のスケールアップにおいて混合性能を確保する3条件として「幾何学的相似性」「運動相似性」「力学的相似性」が挙げられる。これらは「容器形状」「混合機構」「回転速度」と言い換えることができる。混合時間を同一にするスケールアップの一例として、機械攪拌型の混合機では攪拌羽根の外周速度を一定にする方法、容器回転型の混合機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

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の分類について説明があった。

サンプリングは混合状態を適切に評価するための重要な因子である。サンプリングの条件は「採取したサンプルが混合物全体を代表していること」「サンプリング操作により混合状態を乱さないこと」である。サンプリングの際に考慮すべき点として、サンプリング方法・量・点数・位置が挙げられる。サンプリング量に関してはFDAガイダンスにおいて投与単位量とほぼ等しい量が最適とされている。しかし、投与単位量にこだわらず、最終製品によく対応する検体量を予測的な実験で予め設定しておくことが重要である。

混合機はその機構により「容器回転型」「機械攪拌型」「流動攪拌型」「無攪拌型」「高速せん断・衝撃型」の5種類に大別される。これらは混合時に粉体に与える力の強さによりI群～III群に分類される。I群は容器回転型混合機などが該当し、混合時に粉体に力がかかりにくいという特徴がある。混合が比較的緩やかに進行するため、終点のずれが混合到達度に及ぼす影響は少ない。III群には高速せん断・衝撃型混合機が分類され、粉体粒子に強い力を与えることができる。混合が一気に進むため、混合終点の見極めが重要となる。

混合機を選定する際には混合品に求める品質、原料物性に加え、処理量、動作環境、備え付け空間、費用も加味する必要がある。

実習・見学

実習は6班に分かれ、班ごとに異なる混合機を用いて混合度測定を実施した。混合試料には明度の異なる炭酸カルシウム（白色）と酸化鉄（赤色）を使用し、



第3回 実習風景

混合時間の経過による混合状態の変化を明度測定により評価した。混合機はMM-140型、V-60型、JM-75型、W-60型、CV-60型、R-50型の6種類を用いた。

実習後の総合討論において各班の測定データを比較し、混合機種により混合の進み方が異なることを確認できた。また、混合機の機構、特徴から医薬品の混合に適用可能であるかについて討論した。

おわりに

講義と実習を通して、混合工程についての理解を深めることができた。実習に用いられた実験機器には自社で経験できない混合機も含まれており、種々の混合機の性能を横並びで評価するという貴重な経験ができた。得られた実験データも非常に興味深いものであった。

最後になりましたが、貴重なお時間を割いて講義ならびに実習の機会をご提供下さいました株式会社徳寿工作所の皆様、また開催にご尽力くだ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 株式会社徳寿工作所での集合写真