

教育研修会に参加して

第19期 固形製剤教育研修会 第3回 各種混合機の混合特性評価

笠間 諒也 中外製薬工業株式会社 浮間工場 製造2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」をテーマとしており、全8回に分けて開催される。第3回目の本研修会は、「混合」をテーマとし、混合操作の基礎、サンプリングと混合度の評価について、基礎内容から実際のトラブルやその対策などの知識の習得を目的として開催された。研修会では講義に加え、Zoomを利用した混合作業のライブ配信にて、各種混合機を使用した投入・運転・排出作業、サンプリング、混合度の測定を見学でき、基礎的な知識から実践的な機器の操作を学べるプログラムとなっていた。また、多業種からの参加があったことから、様々な視点での質問が挙がり、自分自身では気付かないような観点から研修会の内容を学べることができ非常に魅力的な研修会であった。

本稿では筆者の所感も交えながらその概要を紹介する。

< 講義1 >

講義1 「混合操作の基礎」

本講義では、混合の目的、作用といった基礎内容から操作条件の影響、混合機におけるトラブルとその対策について説明頂いた。

まず、規則混合のモデル図などを用いて混合の定義、目的、作用の種類など基礎内容について説明があった。混合とは2種類あるいはそれ以上の粉粒体を、乾いた状態あるいは少量の液体の入った状態で均一な分布にすることを言い、着目成分粒子を見出す確率が混合物中のいたるところで等しい状態である完全不規則混合（Table 1 A）と、着目成分粒子の組成が混合物中のいたるところで等しい状態である規則混合（Table 1 B）に分類される。混合には対流混合、せん断混合、拡散混合の3つの機構があり、どの機構が支配的であるかは混合機の形式や構造、操作条件によって影響を受けるものの、基本的に3つの混合機

Table 1 各混合状態のモデル図

A : 完全不規則混合



Aでは、2つの成分（白と黒）が統計的に均一分散しており、どの場所においても白と黒が採取される確率は同じである。

B : 規則混合



Bでは、粒子に微粒子が分散しており、どの粒子を採取しても微粒子との組成比率は同様である。

構は同時に作用する。

次に、粉粒体混合の諸条件に関する説明があった。混合の進行過程では粉体物性、特に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である。更に錠剤製造に使用する滑沢剤を混合する際は、入れ過ぎや混ぜ過ぎによる錠剤の硬度や、崩壊性への影響が注意点として紹介された。

最後に、混合機におけるトラブルとその対策について説明を頂いた。まず、閉塞や付着といった混合機からの排出時に発生するトラブルに対しては、排出口径のサイズを大きくする、混合機内壁のライニングや研磨、バイブレーションやエアレーションノッカーなどの排出促進装置の取り付け、などの対策が示された。また、物性差のある粉粒体を動かすと偏析が必ず発生するため、排出時の落差を極力小さくすることや輸送時に激しい運動を与えない、粉粒体の粒径や密度を揃えるなどの状況に合わせた対策が示された。さらに粉粒体の物性に依存する凝集に対して、混合前の粉粒体に凝集物が含まれる場合は混合機投入前に解砕・ふるい分けを行う、混合中に発生する場合は分散機構を備えた混合機を選定するといった対策が必要であることが紹介された。

< 講義 2 >

講義 2 「サンプリングと混合度の評価」

本講義では、混合状態の評価や表示方法、混合度を測るためのサンプリング方法について説明頂いた。

まず、混合状態の評価や表示方法について説明があった。混合状態の評価は、重量・密度測定などの直接測定、電気・磁気的特性、表面特性、物理化学的特性、力学特性といった 5 種類の評価方法に大別でき、対象の物性を考慮して適切な評価方法を選択する必要があることが示された。混合状態の表示方法については、代表例として分散の度合い（標準偏差、均質係数）や、混合の度合い（完全混合品との比較）があることが紹介された。

次に、混合度を測るためのサンプリング方法について説明があった。混合度はサンプリング量と仕込み比率の影響を受ける。さらに、混合度はサンプル量が小さくなるとばらつきが大きく示され、サンプル量が大きくなるとばらつきは小さくなる。このように、サンプル量はサンプリングする際に重要な要素となる。一般的なサンプリング量の推奨値は、分析に使用する量、一回のサンプリングで混合物全体の 5 % を超えない程度が基準として示された。また、サンプリング時には比較対象と極端に異なる量で分析を行ってはいけないことが注意点として挙げられた。サンプリング数は、15 箇所以上でほぼ安定するが、実用的には 10 箇所程度のサンプル数を推奨している。多ければ多いほど信頼度が高くなり、分析の手間と時間を考慮して最適数を見出すことが重要である。サンプリングの位置の決め方は、中央部分などの代表的なサンプルも合わせて採取し、混合状態を乱さないことが絶対条件となることが示された。

最後に、物性の異なる材料（塩化ナトリウム、プラスチック、小麦粉、炭酸カルシウム）を仕様の異なる複数のサンプリングバーを用いてサンプリングを行い、サンプリング状態の比較を行った実験について説明があった。実験結果からは、流動性の悪い粒状はサンプリングポケットに充填し難いため強制的に吸い上げるタイプが適することが紹介された。一方、流動性の良い粒状は、吸い上げても抜き出す際に漏れ出すため、ポケットのあるタイプが最適であることが紹介された。

< 講義 3 >

講義 3 「各種混合機の特徴」

本講義では、各種混合機の特徴についての説明、実際の混合機（MM-70 型、JM-20 型）を使用したライブ配信が行われた。

混合機については、7 種類が紹介された。Table 2 に記載の通り、各混合機は混合方式に違いがあり、実際に炭酸カルシウムと酸化鉄（ベンガラ）を用いて混合作用を計測したところ、凝集性微粉体の分散度合いに差があることが紹介された。しかしながら、分散度合いの違いは混合機の優劣を示すものではなく、混合機種を選定する際は混合目的を明確にし、目的に合った混合機を採用することが重要であることが紹介された。

上記で述べた 7 種類の中で、容器回転式：斜円筒型である MM-70 型と、機械攪拌式：高速せん断型である JM-20 型の 2 種類の混合機を用いた混合作業の実演が行われた。乳糖、炭酸カルシウム、酸化鉄（ベンガラ）などを混合したサンプルに対して、光反射式明度測定器により明度を測定し、混合度を測定する様子が配信された。

Table 2 各種混合機の名称と特徴

	特徴
容器回転式：二重円錐（W コーン）型	対流混合：二つのコーン型を合わせた容器の回転による集合・分散、折り畳み、転動を伴った循環流、全体均質混合。
容器回転式：斜円筒型	W コーン型のデメリットであった回転軸付近の偏析を解消。容器回転式でありながら、攪拌式と同等の混合精度を有する。
容器回転式：V 型	対流混合：V 型容器の回転による交差混合、集合、分散、せん断を伴った循環流、全体均質混合。
容器回転式：チョッパー付き V 型混合機	対流混合：V 型容器の回転のみよりも短時間で均一な分散混合、微量ならば液添加も可能。
機械攪拌式：リボン型	対流混合：U 型容器内に低速攪拌リボン羽根を有す、循環流により全体均質混合、せん断力も作用。
機械攪拌式：高速せん断型	せん断、対流混合：高速リボン羽根と中央部にチョッパーを有す、せん断、流動化を伴った循環流による全体混合

< 終わりに >

講義、ライブ配信を用いた混合作業の見学を通して、製剤における混合工程の役割と重要性を認識することができた。混合はモノ作りの出発点であり、均質化を通して恒常的に安定した品質の生産に不可欠である。そのため、どのくらい混ぜるのか、どのような評価方法を用いるのかなど混合目的を明確にして、混合装置や回転数や時間などの混合操作を選定することが重要なことであることなどの基礎から各種混合機の特徴を学ぶことができ、良い経験になった。本研修会は、昨今の COVID-19 の影響により初めてのオンライン開催となったが、混合作業のライブ配信では、オンラインであることを最大限に活かして、受講者に対して混

合機の重要箇所をクローズアップしながら、リアルタイムで機器の稼働や操作手順を学ぶことが出来た。開催者の方々、同じ研修を受講していた方々と顔を合わせることが出来なかったのは非常に残念だが、新しい研修会の形式として、他の研修会においても参考になると考える。個人的な意見だが、講義後にオンラインでの少人数によるディスカッションと全体共有の場を設けるとなお良いのではないかと感じた。

最後になりますが、貴重なお時間を割いて講義ならびにライブ配信をご準備くださいました株式会社徳寿工作所の皆様、また昨今の状況の中、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御礼申し上げます。

第19期 固形製剤教育研修会 第4回 造粒装置の解説およびスケールアップの留意点 第5回 錠剤機の構造と打錠障害

田仲 孝広、鈴木 孝明 塩野義製薬株式会社 CMC 研究本部 製剤研究所 創剤研究領域

はじめに

固形製剤教育研修会は、医薬品製造に携わる若手研究者を対象に、固形製剤の製造法や品質評価方法の取得を目的に開催されており、2021 年度で第 19 回を迎える。昨年度は COVID-19 蔓延により、やむなく本会の開催が延期された。本事態に対応すべく、本年度は研修会初となる WEB 研修という形での実施が敢行された。本研修会では、全 8 回から構成されており、各製造工程における製造機器の使用法や品質評価、包装工程及び工場設計に至る固形製剤設計の一連の工程を学ぶ。また、WEB 開催であることを利用し、各製造工程について動画を視聴することで、講義の内容を動画で復習・応用できる構成となっていることも一つの魅力である。また、製薬企業や機器メーカーからお招きした講師に直接質問できる機会が設けられているため、大変贅沢な内容となっている。今回の研修は、固形製剤設計の一つの関門といえる造粒工程及び打錠工程に関する講義である。第 4 回及び第 5 回の研修会に参加し、縁あって本稿の執筆を担当させていただくことになり、以下に研修内容を紹介させていただく。

1. 研修会日程

第 4 回「造粒装置の解説およびスケールアップの留意点」

日時：2021 年 7 月 9 日（金）

第 5 回「打錠機の構造と打錠障害」

日時：2021 年 8 月 20 日（金）

2. 研修内容

第 4 回「造粒装置の解説およびスケールアップの留意点」

講義 ①「造粒装置の解説およびスケールアップの留意点」

講師：フロイント産業株式会社 技術開発室
味園 隼人 先生

【要旨】

造粒の目的は、粉体の流動性の向上、粉末飛散性の防止、偏析の防止、付着の防止、溶解性の向上及び外観の向上である。本目的を達成するための造粒装置として、流動層造粒装置、遠心転動造粒装置、高速攪拌