

教育研修会に参加して

第18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

間ノ瀬 はるか 株式会社大川原製作所 医薬装置技術部 技術課

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」をテーマに全8回10日間にわたり開催される。本研修会は薬剤の物性評価、粉碎、混合、打錠、コーティング、包装および工場設計について、講義だけではなくグループ単位での実習、ワークショップを通じて固形製剤の製造および品質に関する技術や実践的な知識を習得することができるプログラムとなっている。また、製薬会社、建設会社、装置メーカーなどから研究部、技術部、企画部といった多業種の関係者が参加しているため、グループ討議や交流会を通じて様々な視点から製剤について意見を交換し、考えることができるといった部分でも非常に魅力的な研修会である。

2019年5月20日(月)、21日(火)に第18期固形製剤教育研修会の第2回、第3回が実施された。

本稿では筆者の所感も交えながらその概要を紹介する。

第2回研修会

概要

開催日：2019年5月20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

粉体システム事業本部

医薬プロジェクトチーム

瀧野 康博 先生

2. 各種粉体物性評価方法について

— 各種粒子径分布測定・流動性／噴流性 —

ホソカワミクロン株式会社

粉体システム事業本部 営業統括部

村木 圭一 先生

<実習・見学>

1. 小型実験機（ピコライン）およびその他粉碎機器 見学

2. 封じ込め機器およびAFD（凍結乾燥機）見学

3. ピンミル（100UPZ）、オンライン粒度測定器見学

4. ジェットミル見学・実習（100AFG、50AS、100AS、MJQ-LAB、AFG-CR）

5. 測定実習（パウダテスタ、マスタサイザ、ペネトアナライザ）

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、粉碎原理による分類や粉碎機の種類と選定、粉碎時における問題点、粉碎品の応用例など基礎的な内容からそれらを応用した実践的なものまでの解説があった。

製剤工程における粉碎は、反応性・溶解性・分散性



第2回 講義風景

等の化学的、物理化学的特性の改善とそれに伴うバイオアベイラビリティ（生物学的利用能。投与された製剤がどれだけ全身循環血中に到達し作用するか の指標）の向上を目的としている。粉碎することで粒子密度・形状、粒度分布の制御が可能となり混合時の均一性向上、流動性の改善、圧縮性の改善・成形性の向上といったメリットがある。粉碎には剪断、摩砕、衝撃、圧縮の4つの基本原理があり、通常はこれらの原理が複合作用する。また、粉碎機構にも様々な形状があるが、薬剤の目標粒子径や性質、目的に合った装置を選定する必要がある。

2. 各種粉体物性評価方法について

本講義では、粉碎したサンプルの評価とその方法について解説があった。

粉碎サンプルの評価として粒子径の測定があるが、平均粒子径が同数値でも粒子径のバラつきによって評価結果が異なるため粒子径の「平均値」と「分布」を評価することが重要である。また、流動性の評価として安息角の測定を行うが、粉体特性（流動性）は固体と気体が混合しているため物質固有の特性値ではないことも把握しておかなければならない。粉体測定は測定方法により異なる測定値が得られるため、どの工程で発生している粉体の挙動を評価したいのか検討し、それに合った測定方法を選択することが大切である。測定結果の繰り返し精度を高め、誰が測定しても同じ結果が得られるようにするためには測定手順を規格



第2回 実習風景

化、自動化することが重要となってくる。

実習・見学

実習、見学は8人ほどのグループに分かれて実施された。

ケミカル用装置と医薬用装置で異なる部分を比較したり、付属装置を選定する際は食品衛生法に適合したものを選ぶ、といった装置選定時の要点を伺ったりと実践的な説明を交えながらセンター内を見学させていただいた。実習では、従来の方法では結果に個人差の出やすい測定作業を、より正確で安定した数値が得られるように開発されたパウダテスト（ホソカワミクロン製 PT-X）を用いて安息角の測定を行ったり、ペネトアナライザ（ホソカワミクロン製 PNT-N）を用いて口腔内崩壊剤（OD錠）の濡れ性、濡れ速度の測定をするなど、実際に装置に触れ操作することで



第2回 ホソカワミクロン株式会社での集合写真

自動測定の正確性と作業の容易性を体感することができた。

おわりに

講義、実習、見学を通して製剤における粉碎工程の役割と重要性を認識することができた。また粉碎装置だけではなくコンテインメント設備やラボ機、測定器といった多種の装置を専門家の方の解説を聞きながら見学させていただき、粉碎や測定、安全に医薬品を取り扱う際の作業環境などについて理解を深めることができた。

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、場所をご提供くだ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回研修会

概要

開催日：2019年5月21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. 混合操作の基礎と各種混合機の特徴

株式会社徳寿工作所

研究開発部 朝日 正三 先生

<実習>

混合操作実習と測定データまとめ

実習機器

1. リボン型混合機 R-50 型
2. Wコーン型混合機 W-60 型
3. V型混合機 V-60 型
4. V型混合機(チョッパー付き) CV-60 型
5. 高速せん断型混合機 JM-75 型
6. 斜円筒型混合機 無限ミキサー MM-140 型

使用材料

炭酸カルシウム+ベンガラ(酸化鉄)

日本粉体工業技術協会 混合成形分科会による評価法

混合度測定器

光反射明度測定器 ミキシー

講義

1. 混合操作の基礎と各種混合機の特徴

本講義では混合の基礎や作用、それらを利用した混合機の特徴について説明があった。

混合とは2種類以上の粉粒体を乾いた状態、あるいは少量の液体が入った状態で均一な分布にすることで、完全不規則混合と規則混合に分類される。完全不規則混合は着目成分が統計的に均一分散している状態、規則混合は粒子個々に微粒子が均一分散している状態のことでこれらの定義の詳細はユーザーが設定する。混合には対流混合、剪断混合、拡散混合という3つの混合機構があり、どの機構が支配的であるかは混合機の形式や構造、操作条件によって異なるが基本的に3つの混合機構は同時に作用する。各混合機の特徴によって凝集性微粉体の分散度合いに差があるが、炭酸カルシウムと酸化鉄(ベンガラ)の試験は機種の優劣を比較したものではなく、あくまでも凝集性微粉体の分散度合いを比較したもので、混合機の優劣を比べたものではない。機種を選定する際は混合の目的を明確にした上でそれに見合った混合機を採用することが重要である。

実習

実習は7人のグループに分かれて実施された。

リボン型混合機、Wコーン型混合機、V型混合機、チョッパー付きV型混合機、高速せん断型混合機、斜円筒型混合機無限ミキサーのうちグループに1種類の混合機が割り振られ、炭酸カルシウム(白)と酸化鉄(赤)を同比率同時間混合し、5分、10分、20分で各6点サンプリングしたものの混合度合いの変化を光反射式粉流体組成測定器で測定した。実習後は担当した装置が医薬品の混合に向いているかとその理由をテーマにグループ討議を行った。その後、全グループの実習結果および討議内容の報告があり、各グループのデータを比較し、同じ材料と混合時間でも装置に



第3回 講義風景

よって混合度合いが異なることを確認した。混合度合いが低くても構造がシンプルなため洗浄性に優れている点や医薬品の中には過混合を避けたい材料もある点など、混合の目的や材料特性を考慮して機種選定をする必要があるといった意見が上げられた。実習や討議を通じて講義でも触れられていた「分散度合いの比較試験は機種の優劣を比較したものではない」ということを直に学ぶことができた。



第3回 実習風景

おわりに

講義、実習、見学を通して製剤における混合工程の役割と重要性を再認識することができた。混合装置を取り扱うメーカーとしてもお客様が何に留意して装置を選定するのか、どのような情報が必要とされているのかを今回の研修会では選定者側になって学ぶことができ、良い経験になった。

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、場所をご提供くださいました株式会社徳寿工作所の皆様、また荒天の中、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