

教育研修会に参加して

第21期 固形製剤教育研修会 第3回 医薬品製造技術と品質評価 「各種混合機の混合特性評価」

土屋 菜奈 アリナミン製薬株式会社 プロダクト戦略本部 CMC センター

●はじめに

固形製剤教育研修会は全8回のプログラムで開催されている研修会であり、2023年で第21期を迎える。昨年度に引き続き今年度もオンライン（zoom）で開催された。第3回目の研修会では、「混合」をテーマとし、混合操作の基礎から、各種混合機の特徴と混合度の評価方法、混合工程でのトラブル事例やスケールアップの留意点等、混合に関する幅広い内容についてご講義いただいた。研修会においては研修資料を用いた講義だけでなく、動画にて混合機の運転状況やサンプリング操作、混合度評価の操作を視聴するなど工夫いただき、基礎知識から実務操作まで学習できるプログラムとなっていた。第3回研修会の概要について、本稿にて紹介する。

●講義

1. 混合操作の基礎について

講師：株式会社ダルトン 開発技術統括部
浅井 直親 先生

本講義では、混合操作の定義や目的といった基本的な内容から、混合原理の違いによる混合機の分類、混合評価時のサンプリング方法やスケールアップ時の考え方、混合時のトラブル事例とその対策について解説された。

固形製剤における混合とは、常温で固体の状態にある2種類以上の異なる性質の粉体を混ぜ合わせて、組成における一様均質な状態を得る操作を指す。混合・均質化の目的は期待する機能により異なるが、固形製剤の製造においては、含量の均一化や滑沢混合が主な目的となる。混合に与える影響として、①粉体物性（粒径、形状、かさ密度、流動性など）と、②操作条件（混合機の種類、仕込み率、回転速度、混合時間、配合割合など）が挙げられ、対象となる粉体の物性や混

合の目的に合わせた混合機の選定や操作条件の設定が重要となるという説明があった。

混合機については、混合原理の違いから下記の分類が紹介された。

- ・容器回転式（V型、二重円錐型、円形型等の容器が回転、振動、揺動することで混合）
- ・機械攪拌式（容器内のパドル、リボン、スクリー等の攪拌羽根が回転することで混合）
- ・流動攪拌式（容器の下部からの流動化空気、旋回流やジェット気流等で混合）
- ・無攪拌式（重力や各種流体により粉粒体を混合機内部に通過させ混合）
- ・高速せん断・衝撃式（高速回転する攪拌羽根により、粉粒体にせん断力を与えて混合）

また、混合状態の評価方法としては、電子顕微鏡画像処理や化学分析等の直接評価、比表面積測定等の表面特性評価など複数の手法がある。その中からどの評価方法を採用するかは、業界や製品によって様々であるが、製品特性に沿った評価方法を選択することが重要となる。また、評価の際には複数箇所からのサンプリングが必要であるが、推奨としては、サンプルサイズは分析に使用する量を基準とし、1回のサンプリングとしては全体量の5%を超えないように設定するということが示された。サンプル数は、表層と内部がサンプリングできるように容器の容量に応じて決定し、このとき滞留が発生しうる箇所を含めるように設定する。また、サンプリング時には、サンプリング箇所や採取する粉体の特性に適したサンプラーを使用することも重要であると説明された。

次に、スケールアップ時の考え方や混合工程でのトラブル事例について紹介があった。容器回転式混合機でのスケールアップでは、フルード数（粉体に働く遠心力と重力の作用の比）が一定となるように設定する。

機械攪拌式混合機では、攪拌羽根の回転速度と混合容器の半径の積が一定となるように設定するという説明があった。また、混合時のトラブルとして多くみられるのが偏析である。偏析は、混合物の物性差により生じ、粒径比や密度比が0.8以下あるいは1.2以上で発生しやすくなる。特に、混合終了後の偏析には注意する必要があり、排出口寸法を十分に取る、落下距離を極小とするなどの対策が有効である。その他、混合機の回転軸にパッキンなどのシール材が使用されている場合は、破損して混入するなどのトラブルも発生する可能性があり、これに対しては、エアーシール機構の混合機を使用することで異物の混入を防止することが可能とのことであった。

2. 各種混合機の特徴と混合特性評価

講師：株式会社ダルトン 開発技術統括部 開発部

小泉 一郎 先生

本講義では、混合機構や混合状態の評価方法、混合操作の応用としての表面改質について説明があった。

混合操作は、何らかの外力を加えることで2種類以上の粉体を均質に混ぜる操作であり、加える外力の大きさは粉体の混合状態に大きく影響する。加える外力が大きくなるにつれてミクロな混合が進行する。外力が大きくなると精密分散された状態から、一方の粉体がもう一方の粉体によってコーティングされた状態に近づいていく。さらに外力が大きくなると、外側の粉体が内側の粉体に埋め込まれた状態となる。

実際の混合装置内では、次のような混合機構が同時に生じることで混合が進行しているという説明があった。

1. 対流混合：容器や羽根の回転などによる循環（マクロな混合）
2. セン断混合：高速で回転する攪拌翼などによる衝撃・セン断や容器と羽根の間での圧縮や伸長（マクロ・ミクロな混合）
3. 拡散混合：近接した粒子の位置交換による局所的な混合（ミクロな混合）

また、これらの混合状態の評価については、①シミュレーションによる評価方法と②実粉を用いた評価方法があり、これらの方法を用いて実施した各種混合機の混合状態評価結果について共有いただいた。

① シミュレーションによる評価方法

この評価方法は、比較的流動性がよく、粒子径が大きい粒子に適した評価とのことであった。同一サイズの粒子の混合を想定し、混合機内で縦に3分割して色

分けして、経時的な混合度を評価している。3種の混合機（二重円錐混合機・V型混合機・タンブラー混合機）について、同時間における混合の進行度を比較すると、二重円錐混合機<V型混合機<タンブラー混合機の順で混合の進行度が大きくなった。二重円錐混合機は、混合度合いとしては他の混合機に劣るものの、構造が最もシンプルで洗浄が容易というメリットがある。このような特徴も加味して、目的とする混合度合い等を総合的に考慮し、混合機を選定することが求められる。

② 実粉を用いた評価方法

スパルタンミキサー、高速攪拌造粒機（混合機として使用した場合）、リボン型混合機の3種について、凝集性が高く分散しにくい特性を有する炭酸カルシウムとベンガラ（酸化鉄）を用いた引き延ばしによる評価と明度による評価の検証結果を解説いただいた。

引き延ばしによる評価においては、スパルタンミキサーでは急速に混合が進み、混合開始約5分ではほぼ均一となった。それに対し、高速攪拌造粒機、リボン型混合機では混合の進行が遅く、10分攪拌時点でも、筋状に引き延ばされた凝集物が確認できる結果となった。また、明度による評価においても引き延ばし評価と同様の混合挙動が確認でき、同時間での混合の進行度は、リボン型混合機<高速攪拌造粒機<スパルタンミキサーの順となった。

次に、混合操作の応用として表面改質についても紹介があった。一方の粉体でもう一方の粉体をコーティングすることで、表面特性を変化させることが可能であり、流動性や溶解性を改善できる。ただし、過混合となった場合、コーティングしている粉体が埋め込まれた状態となり、表面改質効果が低下する可能性があるため、注意が必要ということであった。

3. Video「混合操作とサンプリング操作の実際」

本講義では、各種混合機（縦型および水平型高速攪拌混合機、多角形容器回転型混合機）を使用した実演動画を視聴した。炭酸カルシウムと酸化鉄を混合する場合を例にとり、混合機の取り扱いや実際の運転状況の紹介、またサンプリング操作および混合度測定操作の実演が行われた。混合度測定については、混合した粉末に対して、引き延ばしによる評価と色差計を用いた明度測定を行っており、測定結果から混合状態の差や分散度の違いを画面越しでも目視で確認することができた。

●おわりに

本研修会を通して、混合工程に関する混合操作の基礎から、各種混合機の混合原理や特性、混合状態の評価方法など幅広く学ぶことができた。図や写真での解説に加えて、実際の運転状況や操作方法について動画でご説明いただくことで混合操作の理解を深めることができた。使用する混合機の種類によって混合の進捗度合いが異なることや装置の構造による洗浄性の差など、目的とする混合性や操作性などを総合的に考慮して混合機を選定する必要性を学ぶことができた。ま

た、混合操作は、異なる粉体同士を均質化するだけでなく、表面特性を変化させることで、ハンドリング性の向上や溶解性の改善などの役割も有することを学び、知識を深めることができた。

最後になりますが、ご多忙にもかかわらず講義資料や動画の作成、ならびに当日のご説明や配信を実施いただきました株式会社ダルトンの皆様、本研修会開催にご尽力いただきました製剤機械技術学会の皆様により感謝申し上げます。

第21期 固形製剤教育研修会 第4回 医薬品製造技術と品質評価 「造粒装置の解説およびスケールアップの留意点」

野田 朋佳 協和キリン株式会社 生産本部 宇部工場 製造部 製造技術課

1. はじめに

第21期 固形製剤教育研修会の第4回目として、「造粒」をテーマとした教育研修会が開催された。本研修会では、装置メーカーと製薬メーカーのバックグラウンドが異なるお二方の講師からご自身の経験も含めた貴重なお話を伺えた。また、多種多様な企業／職種の方々と活発なディスカッションできるグループワークもあり、製剤化のキープロセスである「造粒」について、多角的に考え理解を深めることができる内容であった。本稿では筆者の所感も交えながら、本研修会の概要を紹介する。

2. 日程・プログラム

開催日：2023年7月21日（金）

幹事主催者：フロイント産業株式会社

開催方式：ZoomによるWEB開催

テーマ：造粒装置の解説およびスケールアップの留意点

研修内容：造粒に関する講義及びグループワーク

3. 研修内容

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

本講義では、造粒に関する5つのテーマについて解説があった。各々のテーマでの筆者の学びや所感等を以下に記す。

① 造粒技術とは？

造粒とは、「コナを大きくしてツブを作ること。またはカタマリを小さくしてツブを造ること。」と定義される。従って、サイズアップ／サイズダウンにかかわらずツブ（粒子径：0.1 mm～数 mm）を造る操作であればどちらも造粒操作である。造粒の主な目的は、流動性の向上、粉末飛散防止、偏析の防止、付着の防止、溶解性の向上、外観の向上であり、粒子同士の凝集により粒子径を大きくさせる「凝集造粒」、機械的な力により原料を圧縮・粉碎する「強制造粒」、噴霧液滴の溶媒蒸発や溶融物質の冷却固化などによる「熱利用造粒」など、種々の造粒原理がある。

② 造粒装置の紹介

代表的な造粒装置（流動層造粒装置、遠心転動造粒装置、高速攪拌造粒装置、乾式造粒装置、連続造粒装

置)について、各々の特徴が説明された。動画を交えた解説であり、非常に理解しやすい内容であった。非常にボリュームの多い内容であったため、一例として流動層造粒装置について記載する。流動層造粒では、粉体粒子を目皿板に載せ、下方より空気を吹き込むことで粒子を浮遊させる。浮遊した粒子は重力で沈降するが、吹き込み空気で再度浮遊し、浮遊／沈降のサイクルにより粉体層の連続的な上下運動が生じる。この状態を流動層と呼ぶ。これに対して、空気を流入する前は固定層とよばれ、ある一定以上の風量を流入させると移動層に移行する。流動層造粒は、流動層状態の粒子に結合液を噴霧して、粒子を凝集させるプロセスである。

③ 造粒装置の操作因子

流動層造粒装置の操作因子には、吸気風量や吸気温度、スプレー液速度、スプレー空気量、液濃度などがある。例えば、吸気風量が大きすぎると微粉が舞い、上部に取り付けられたバグフィルターに付着してしまう。一方で、吸気風量が小さすぎると流動が緩慢となり、スプレー液滴が粒子に均一に付着しない。このようにこれらの操作因子は、造粒物の物性を大きく左右する。

④ スケールアップ

スケールアップ検討時に注意すべき主な因子は、吸気風量、仕込み量、スプレー液速度である。それぞれ装置のスケール(直径)に合わせて検討を行う必要がある。

⑤ 造粒におけるトラブルと対処方法

一例として流動層造粒におけるトラブル対処事例を記すが、その他の装置についてもよくあるトラブルの紹介があり、トラブル原因と対処方法について学ぶことができた。今後、実際にトラブルが発生した際の対処で大きな指針となる内容であった。

<粒子が大きくなる>

- ・原因：粒が成長する際に十分な結合力が得られない場合や乾燥が過多である場合に粒が剥がれてしまう
- ・対処方法：適切な結合剤(種類・濃度・量)を使用して粒同士をしっかりと結合させる。また、乾燥が過多である場合、吸気温度や吸気風量を下げ、スプレー液速度を上げるこ

とで粒の剥がれを防ぐことができる。

<粒度分布がブロードになる>

- ・原因：材料の混合(流動)が不十分だったり、結合剤の均一な分散がされていなかったりすると、粒の大きさや形状が不均一になる
- ・対処方法：より混合(流動)させるために風量を大きくすることや、スプレーが均一に分散されていない場合、スプレーの液滴径を小さくする、スプレー空気量を調節することで、シャープな粒度分布が得られる。

<風量が出ない>

- ・原因：フィルタや目皿に粉が付着して詰まっている
- ・対処方法：フィルタに粉が付着して詰まっている場合、吸気風量を下げる。目皿が詰まっている場合は、フローを停止して目皿板を交換することでつまりを解消する。

グループワーク

参加者が6つのグループに分かれ、グループ毎に異なるテーマについて議論した。短時間で議論が完了したグループは、プラスアルファで共通課題について議論した。各グループの議論内容はグループ代表者により発表され、参加者全員で共有することができた。

グループ1：課題①「流動層造粒で得られる造粒物の特長」

グループ2：課題②「流動層造粒装置のスケールアップの際に注意すべきこと」

グループ3：課題③「高速攪拌造粒で得られる造粒物の特長」

グループ4：課題④「高速攪拌造粒装置のスケールアップの際に注意すべきこと」

グループ5：課題⑤「乾式造粒で得られる造粒物の特長」

グループ6：課題⑥「乾式造粒装置のスケールアップの際に注意すべきこと」

共通課題：「熱に弱い薬物を用いて打錠用顆粒を製作する場合の方法(装置、処方、条件)」

筆者はグループ6で乾式造粒のスケールアップについて議論したが、筆者も含め参加者は乾式造粒装置を

実際に扱ったことがないメンバーが多かった。乾式造粒法では、左右のローラーに圧力をかけながら、そのローラー間に粉体を流すことで板状の造粒物（フレークやリボンとよばれる）を得る。その板状の造粒物を整粒機にかけることで粒子径が均一なツブが造られる。乾式造粒のメリットには、結合液を使用せずに圧縮により造粒するため水分や熱の影響を受けにくいこと、比較的短時間で製造でき生産性が高いことが挙げられた。一方で、デメリットとしては、処方によってはプロセス時に塊が発生し、均一なツブが得られないことが挙げられた。今回のグループワークを通して、これまであまりなじみがなかった乾式造粒装置について理解を深めることができ、各々の造粒装置のメリット・デメリットを考慮した最適な装置選定の重要性を痛感した。

講義 2 「固形製剤の処方設計と流動層造粒乾燥機を用いた機能性微粒子の製造」

講師：アステラス製薬株式会社 製剤研究所
栗本 一平 先生

本講義では、二部構成で以下のテーマについて解説があった。

【第一部】 固形製剤の処方設計とプロセス設計

【第二部】 流動層造粒機を用いた機能性微粒子の製造
（事例紹介）

第一部では、造粒に限らず、固形製剤の処方設計から工業化検討までの、製剤開発の全過程について網羅的な解説があった。特に PAT を用いた造粒工程のプロセス設計の説明では、近年の品質の作りこみに対する考え方やそれを実現するための分析手法について知ることができた。PAT とは、「Process Analytical Technology（工程分析工学）」の略であり、製造工程をリアルタイムにモニタリングし制御することで最終製品の品質を保証する仕組みのことである。PAT の活用例として、流動層造粒装置の水分をリアルタイムに測定する方法が紹介された。造粒工程では、造粒物の水分が溶出性や類縁物質などの製品品質に大きく影響する場合があるため、適切な水分値の管理が必要とされる。乾燥減量法などの従来の方法では、サンプルの抜き取りから測定までにタイムラグが生じてしまうことや行程中の数点しか測定ができないといった課題

がある。NIRS〔Near-infrared spectroscopy（近赤外分光法）〕を用いることで、サンプル抜き取りなしでリアルタイム（1 点約 5 秒）の測定が可能となり、タイムリーかつ高精度に異常／逸脱の検知が可能となる。また、NIRS には水分量のみではなく、粒子径分布や含有成分の均一性などの情報も同時に得られるメリットもある。これらの情報をプロセスにフィードバックすることで、生産効率及び品質保証を飛躍的に高めることができる可能性がある。

第二部では、機能性微粒子について実例を交えた解説があった。機能性微粒子とは、一般的には、微細な粒子が特定の機能を持つように設計されたものを指す。これらの微粒子は、医薬品のみならず様々な分野で使用されている。本講義では、徐放性や苦味マスキングの機能をもたせて製品化された微粒子製剤についての紹介があった。これらの機能性微粒子の製造条件最適化では、検討を計画的かつ効果的に行うために実験計画法が用いられていた。紹介された事例では、実験計画法を活用することで、2 水準 4 バッチ製造の実験で 3 因子（噴霧液速度、噴霧空気量、製品温度）の最適化を達成していた。

4. おわりに

本講義およびグループワークを通して、固形製剤技術の肝ともいえる「造粒」の基礎から応用に至るまで幅広く知識を深めることができた。多種多様な造粒装置が存在する中で、目的に沿った最適な方法を選択するために、各装置の特徴を理解しておくことは非常に重要である。経験豊かな両先生からの、「スケールアップ検討は、あらかじめ原料物性やプロセスパラメータの品質影響を把握しておくのも大事だが、それ以上に実際に生産機でできた現物をしっかりと確かめながら進めることが最重要」という実体験に基づいたアドバイスを胸に刻み、今後の業務に取り組んでいきたい。

5. 謝辞

ご多忙の中、このような貴重な講義をしていただいた講師の皆様、開催にご尽力くださいましたフロイント産業株式会社、製剤機械技術学会の皆様、この場を借りて深く感謝申し上げます。