

医薬向け連続混合機 モデュロミックス Modulomix

Continuous Mixer for Pharmaceutical Application, Modulomix

井上 義之
Yoshiyuki INOUE

ホソカワミクロン株式会社 企画管理本部 企画統括部
Global Planning & Administration Div., Hosokawa Micron Corporation

Abstract

The market of powdery formulation is growing in the world. But cost competitiveness is looming. The continuous process is remarked to overcome the hurdle. A fine continuous mixer is a key issue in the process because a mixing is the first fundamental stage in the process and the uniformity of powders obtained by the mixer strongly affects the quality of final product. We proposed the new continuous mixer, "HOSOKAWA/MICRON Modulomix", as suitable machine to pharmaceutical industry. It gives the low relative standard deviation (RSD) for mixed product due to the unique design based on the analysis applied chemical engineering model. Some European organizations have already adopted Modulomix for R&D purpose of the continuous process with feeder, compactor, mill and NIR as Process analytical tool. They show the low RSD results (less than 5%). We believe the system can contribute the development of the pharmaceutical industry.

1. 緒言

医薬品の製造工程では多種類の粒子を混合して用いる。この混合は従来、バッチ式で行われてきた。近年、製剤開発のリードタイム短縮を含めた製造原価の低減が課題となっており、連続混合はその解決手法のひとつとして注目されている。このニーズに応えるため、当社のグループ会社 Hosokawa Micron BV（オランダ）により、医薬向け連続混合装置モデュロミックス（MMX）が開発された。本機はバーゼル大学での医薬品連続混合実験¹⁾や、東フィンランド大学 PROMIS の連続生産システム（供給、混合、圧縮造粒、打錠）の一部としても用いられており²⁾、欧州で活用される事例が増えつつあるため、本稿で紹介する。

2. 概要

MMX は数段の攪拌羽根を持つ水平型混合機である

（図1）。また複数の MMX を直列接続することも可能である。図2に示したフローでは、3種の原料が MMX 1号機（番号6）の第1供給口に供給されている。必要に応じ原料4を第2供給口から供給することもできる。たとえば Martínez ら¹⁾は第1供給口に医薬品と賦形剤を供給し、第2供給口にステアリン酸マグネシウムを供給して混合している。これら4種の原料は効率的に高せん断力を受けて混合される。

図2では MMX 1号機の出口は MMX 2号機（番号7）の第1供給口に直結している。この時、MMX 2号機を MMX 1号機よりも弱いせん断力で混合するように設定すれば、弱いせん断力で混合したい原料の混合が可能となる。

複数の単位操作と組み合わせて連続ライン中に設置する場合もあり、たとえば Shimonaho²⁾は圧縮造粒機と解砕機（ともにホソカワ/アルピネ製品）に投入するための原料の混合および打錠機前での滑沢剤の混合に利用している。このように様々なシチュエーションに合わせた利用が可能である。



図1 モデュロミックス MMX 外観

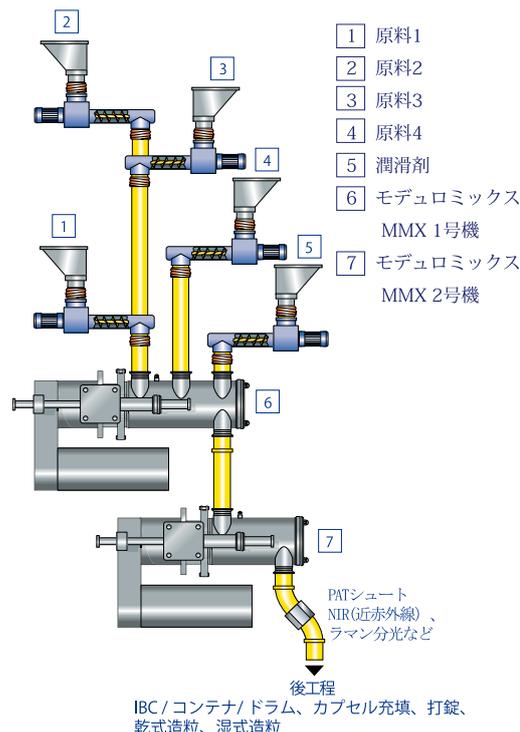


図2 MMX フロー

3. 特 長

コンパクトデザイン&スケーラビリティが高い

混合機本体は小型（130mm 径×300mm 長）であり、研究段階から治験薬、生産システムまで同一機で処理できる。そのため研究開発から生産までのスケールアップが容易である。

均一性の高い混合粉体が得られる

RSD（相対標準偏差）が± 5 % 程度の混合製品を連続して得ることができる。

機内滞留時間が短い

滞留時間が短いため、高攪拌力が作用しているにもかかわらず品温の上昇は殆ど見られない。またジャケットにより加温冷却が可能である。図3に連続運転した時の粉体とジャケットの温度を示す。一時間の運転中でもほとんど温度上昇がみられなかった。

混合中の粉砕がほとんどない

高攪拌力にもかかわらず、粒子径分布には処理前後で変化がないことが度重なるテストで確認されている。

4. 混合実験

均一性の高い混合粉体が得られることは混合機の基

本的な要件であるが、条件設定等の多くは経験に頼っているのが現状である。そこで既知の混合モデルの適用可否を検討し、実験結果の解析を行った。

混合羽根の配置が混合に及ぼす影響を調べ、かつ理論への適合性とパラメータフィッティングを行うため、トレーサ粒子をインパルス的に混合機に投入する実験を行った。混合状態の評価には光学センサを利用し、予備検討により最適な波長を選択した。比較的取り扱いが容易な混合拡散モデル（Axial dispersion model）の適用の可否を検討した。このモデルが粉体混合にも適用できることは知られており、連続混合機による混

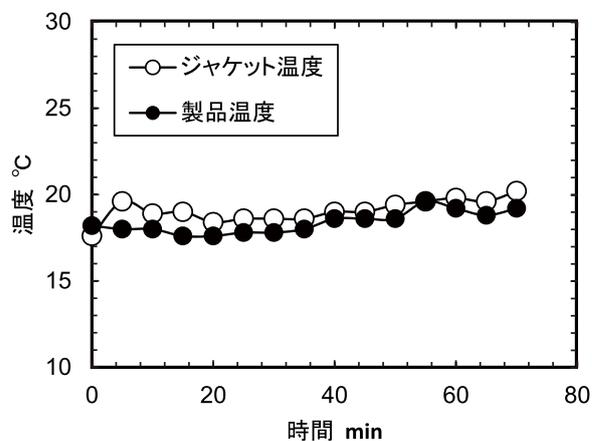


図3 製品温度

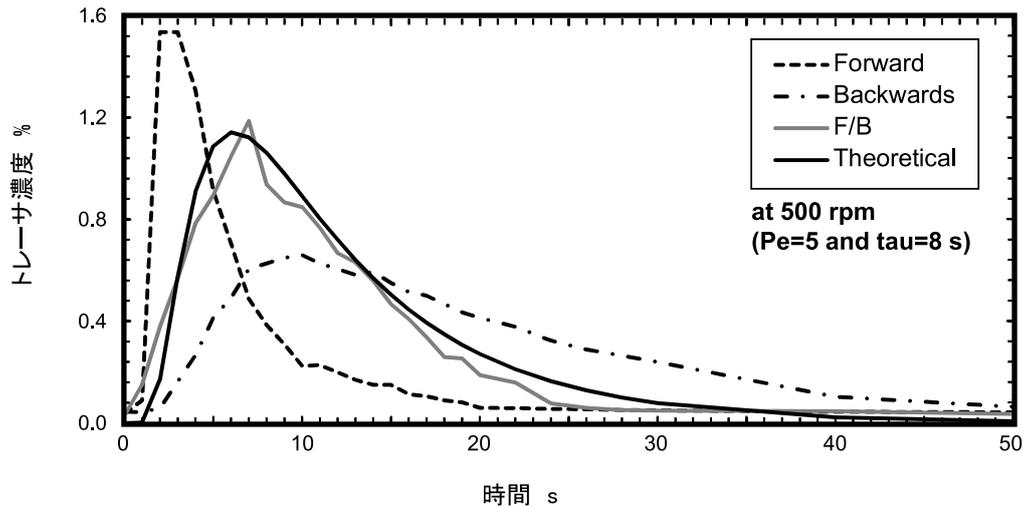


図4 攪拌羽根のセッティング方法の影響

合がこの理論でうまく表せることが報告されている。結果を図4に示す。図中の理論による曲線は式(1)により求められた濃度の時間推移である。

$$C_{\theta} = \frac{1}{2\sqrt{\pi\theta/Pe}} \cdot e^{\left[-\frac{(1-\theta)^2}{4\theta/Pe}\right]} \quad (1)$$

ここで

$$\theta = t/\tau \quad (2)$$

$$\tau = \bar{t} * (1+2/Pe) \quad (3)$$

$$\bar{t} = \frac{\sum t_i \cdot C_i}{\sum C_i} \quad (4)$$

ここで

t_i : 0から*i*番目のサンプリングまでの経過時間
 C_i : *i*番目のサンプリングにおけるトレーサ濃度
 Pe はペクレ数であり、その定義は式(5)である。

$$Pe = \frac{u \cdot L}{D_{ax}} \quad (5)$$

ここで

- u : 軸方向の移動速度 [m/s]
- L : 混合機の長さ [m]
- D_{ax} : 軸方向拡散係数 [m²/s]

である。ただし粉体では D_{ax} の測定は難しいため、以下の2式と実験結果より Pe 数を求めた。

$$\frac{\sigma^2}{\bar{t}^2} = \frac{2}{Pe} + \frac{8}{Pe^2} \quad (6)$$

$$\sigma^2 = \frac{\sum (t_i - \bar{t})^2 \cdot C_i \cdot \Delta t_i}{\sum C_i \cdot \Delta t_i} = \frac{\sum t_i^2 \cdot C_i}{\sum C_i} - \bar{t}^2 \quad (7)$$

ここで Δt はサンプリングの時間間隔である。

図4より、送りと戻りをミックスした設定(F/B)のときに混合モデルに合致する結果が得られていることがわかる。そこで先の式を用いて実験結果の解析を行い、滞留時間 τ や Pe 数が混合品のRSDやスタートアップ時間に与える影響を検討した。

解析により得られた条件をもとに混合テストを行った結果、混合精度は原料供給時の均一性に大きく影響されるが、供給口におけるRSD(最大±200%)から比べると±5%以下に抑制されていた。したがって原料供給方法を工夫し、供給時のRSDを小さくすることができれば、MMXにより混合された製品のRSD値はさらに低くできることが期待できる。

以上の結果はトレーサとして色素を使ったものであるが、参考文献1では実際の医薬品を用いてテストしている。NIRを用いてリアルタイムに濃度を測定し、処理量や攪拌速度の影響を調べているが、一部の運転条件を除いて上記に述べたものと同程度のRSDが得られることが示されている。

5. 結 言

モデュロミックスは連続混合機であるため、製品バリエーションが不可欠である。定常運転中の目的物質のリアルタイム測定にはNIRとの組み合わせが有望視されている。

さらに欠品を少なくするためには運転開始時からのラグタイムや終了時の濃度変化の予測と、それらの最小化が必要になる。参考文献1ではMMXによる混合テスト結果にPLSモデルを適用し、スタートアップ時間決定の可能性などについて言及している。

参考文献2では、様々な単位操作の組み合わせによって打錠圧や製品の均一性がどのように変化するかを調べており、平均濃度は許容範囲内に入ることが報告されている。

また、連続混合の製品濃度評価のためにNIRを使用することはFDAで承認されており、MMXのオペレーションソフトはPart11に対応していることから、本機による連続混合システムは世界中で採用されている。

参考文献

- 1) L. Martinez, A. Peinado, L. Liesum and G. Betz, Eur. J. Pharm. Biopharm., pp. 604-615, 84 (2013).
- 2) <http://www.promiscentre.fi/tiedostot/File/PROMIS%20line%20IFPAC%202014.pdf>.

Captions

- Fig. 1 Modulomix
Fig. 2 Flow of MMX
Fig. 3 Time course of product temperature
Fig. 4 Effect of paddle setting