

医薬市場における粉体プロセスの最近の動向

New Trends of Powder System in the Pharmaceutical Market

佐野 敦

Atsushi SANO

ホソカワミクロン株式会社 粉体システム事業本部 次長

Asst. General Manager, Powder Processing System Division, Hosokawa Micron Corporation, JAPAN

抄 録

国によるジェネリック医薬品の推奨など、医療費の削減が叫ばれ、薬価下げの圧力がある中、各医薬品メーカーはいかに効率よく、品質の高い製品を製造できるか常に頭を悩まされている。当社は粉碎設備を中心に医薬業界にアプローチを行なっているが、ユーザーが高品質で効率良く経済的に生産するための周辺設備も揃えている。今回は医薬業界にて粉碎設備の他に活躍する機器類を紹介する。

ABSTRACT

In response to the requirement for reduction in pharmaceutical expenses by governmental recommendation to use the generic drug and under the pressure of lowering of drug prices, most pharmaceutical manufacturers are struggling to manufacture the products of high quality efficiently. Our company has been contributing to the pharmaceutical field by supplying mainly grinding systems but also surrounding machines and equipment for the efficient and economical production of high-quality products.

1 はじめに

国内における高齢化が加速している。国立社会保障・人口問題研究所の予想では、65歳以上の高齢者の人口比率は、2010年の23.0%から2060年には39.9%に上昇するとされている¹⁾。この為に薬剤費や医療費の拡大が止まらず、深刻な社会問題になっており、国民皆保険制度の維持のためには、これらの支出の抑制が急務とされている。薬剤費を削減する方法の一つに、2015年に閣議決定された「経済財政運営と改革の基本方針」に示されている「後発委託品（ジェネリック医薬品）」の数量シェアの拡大が挙げられる。具体的には、数値目標として

2017年央に70%以上、2020年末までのなるべく早い時期に80%以上と設定されている²⁾。従い、医薬市場は今後も成長が期待されており、この数値目標を達成するためには様々な技術開発・導入が必須である。当社においては、粉体技術によってその目標を実現するための製造工程の改善を提案している。例えば効率的な微粉碎とその制御技術、それに纏わる安全性を担保する技術、加えて最近医薬業界にて話題となっている連続生産など、多岐に渡り、製品とシステムエンジニアリングの提案、および提供を行なっている。実際に、当社の海外グループ会社において、これらの設備販売は大きく伸びており、グループ受注全体の9%が世界の医薬業界への受注で

ある。本報では、医薬品を高品質かつ安全に生産するための各種粉体技術を紹介する。

2 オンライン粒子径分布測定機による効率的な粉砕プロセスの構築 ～オプティサイザ XO～³⁾

医薬品粉砕プロセスにおける重要な製品特性は、粉砕品の粒子径およびその分布である。これらは体内での溶解性や保存安定性に大きく影響する。このため粉砕時における粒子径およびその分布の制御が重要である。

オプティサイザ (図1) は、生産工程中を流れる粒子をレーザ回析・散乱法を用いてリアルタイムで連続的に測定し、パソコン画面上で粒子径とその分布をモニタリングできるオンライン測定機である。一般的には、生産中の粒子径管理は、作業者が定期的にサンプリングを行い、通常、別室に設置されている測定機で評価するが、測定結果が判明するまでのタイムラグが避けられない。このため不良品を作り続けてしまうリスクがある。これを防ぐため、オーバースペック気味で運転することも多く、歩留り、エネルギーコストに問題を抱えている。又、高活性医薬品のようなケミカルハザード物質や粉塵爆発を起こす危険性のある物質の場合、サンプリング自体にリスクを伴う。本装置では、測定対象物を排出機や吸引により直接測定部へ供給し、リアルタイム且つ連続的に粒子径分布を測定後、被測定物を元の装置へ戻すが事ができる (図2)。

オプティサイザの概略仕様は表1に示す。



図1 オプティサイザ本体
Fig.1 Main body of Optimizer

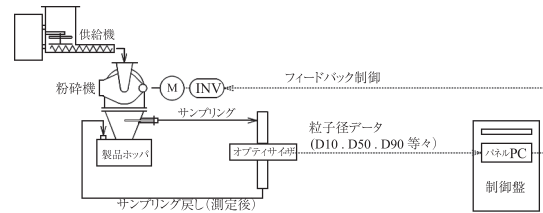


図2 粉砕装置フィードバック制御の例
Fig.2 Example of grinding equipment feedback control

2.1 利点

- 1) プロセスラインから連続的にサンプリングできるシステムを構築しているため、人的コストを削減できる。
- 2) 測定後の粉体は再びプロセスラインに戻るため、製品ロスがない。
- 3) 即座に不良品の発生を検知することができる。リアルタイムモニタリングにより、安全率を下げた運転が可能となるため、プロセスラインの最適化が実現できる。これにより製造能力や品質の向上、エネルギーコストの削減を図ることができる。また、リアルタイムモニタリングしているため、不測のトラブルが生じた場合も迅速な対応ができる。
- 4) 粉塵爆発の危険性がある医薬原体を不活性ガスで処理する場合も、外部環境に曝されることなくサンプリングと測定が可能のため、品質管理に有効である。

2.2 自動制御のためのプロセスへの導入

粉砕装置の製品出口から連続的にサンプリングを行ない、製造中に粉砕粒子径をモニタリングし、その測定結果のフィードバック制御を下記の内容にて行なう。

表1 オプティサイザの概略仕様

Table 1 Technical Specification Summary of Optimizer

測定原理		レーザー回析・散乱法
型式 / 測定範囲	XO220P/PH	0.5 ~ 220 μm
	XO550P/PH	1.2 ~ 550 μm
	XO110P/PH	2.5 ~ 1100 μm
測定環境	温度	-10 ~ 50°C
	湿度	10 ~ 90%
ユーティリティ	電源 (本体)	+12 VDC
	計測機器	100 V

- 1) 供給量の自動制御（粉砕機の回転速度は一定）
- 2) 粉砕機回転速度の自動制御（供給量は一定）
- 3) 分級機回転速度の自動制御（分級機内蔵粉砕機の場合、供給量は一定）

この時に、サンプリング方法が大きな問題となる。従来は等速吸引などが推奨されてきたが、粉砕機や分級機の後の配管中では、フローパターンは時々刻々と変化している。また機械の運転条件、原料種類等によっても変化する。このため一部の例外を除き、代表サンプルを採取することは非常に困難である。当社では従来の知見を活かし、フローパターンに依らず安定したサンプリングを実現する手法と、制御ノウハウを併せて提供している。

3 アイソレータ⁴⁻⁵⁾

アイソレータは、高活性医薬品や毒性の強い化学薬品、人体および周囲環境に悪影響をおよぼす可能性があるナノサイズの原料などを扱う研究開発や製造現場において、これらの物質の飛散による、研究者や作業員への被害を未然に防ぐ為に欠かすことの出来ない装置である。粉砕・混合・打錠・コーティング等の各工程において異なる技術が要求される。またハザード物質毎にOEL（作業員に対するハザード物質曝露許容限度）が異なるため、それぞれに適した装置設計が必要である。

アイソレータは、内部のハザード物質が外部へ漏

れ出す確率を最少限に抑えるため、物理的に封じ込めするだけでなく、内部を陰圧に制御している。これにより、グローブや装置の破損などの不測の事態が発生しても、作業者と外部環境をハザード物質から保護出来る。陰圧に保つためには、外部からの空気流入が必要であるが、アイソレータ内の空気を清浄に保つために、HEPA フィルタによりろ過している。また排気ガスを処理するためには、HEPA フィルタを二段構えにしてろ過して系外に排気する。使用済み HEPA はハザード物質に触れる事なく交換・廃棄できる。

当社では、あらゆる粉体プロセスに対応できる標準型アイソレータ、研究用・テスト用等前後工程の無い用途を対象とした小型アイソレータと粉砕・造粒機等を組み込んだ特殊型アイソレータ（図3-6）を開発し、提供している。



図3 標準型アイソレータ
Fig. 3 Standard isolator



図4 小型アイソレータ
Fig. 4 Compact isolator



図5 特殊型アイソレータ
Fig. 5 Specialized isolator

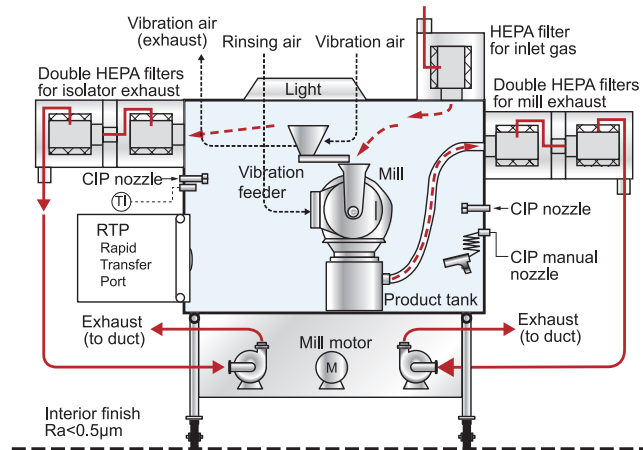


図6 微粉碎機UPZ内蔵アイソレータ
Fig. 6 Isolator integrated with fine impact mill UPZ



図7 PSR (Pressure shock resistance) 10bar仕様の微粉碎UPZ
Fig. 7 Fine grinding mill UPZ of PSR (Pressure shock resistance) 10bar specification

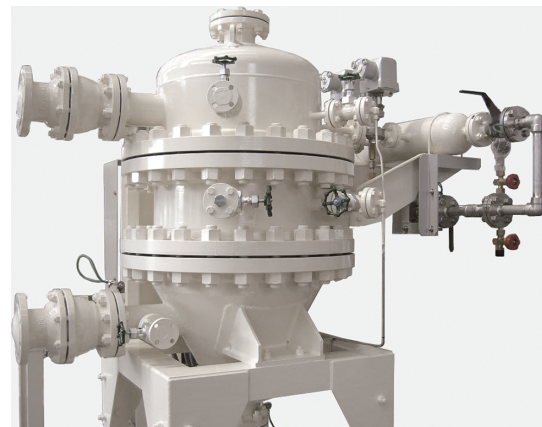


図8 PSR 10bar仕様 集塵機
Fig. 8 Dust collector of PSR 10bar specification

4 粉塵爆発への対策技術

日本において、粉塵爆発による危険性に対して装置の安全性や人災を防ぐためのリスクアセスメントが行われるようになったのはごく最近である。当社は従来から、ヨーロッパでのATEXやアメリカでのNFPAに則った、グローバルな実績に基づいた経験とノウハウを駆使した対応を進めて。一般的には、以下の手法を提供している。

- 方法1：粉塵爆発発生時に被害を最小限に抑制するベントや、爆発抑制システムを用いる
- 方法2：窒素ガス等の不活性ガスを用いて設備内の酸素濃度を爆発限界以下とし、爆発を起こさせない
- 方法3：装置本体をATEXで採用されている耐爆発圧力衝撃構造 (Pressure shock-resistant) として、

万一、爆発が発生しても被害を装置外へ及ばさない。(図7, 8)

日本国内では、方法1または2が採用されるケースが多い。しかし方法1は医薬品などのように飛散させたくない、あるいはさせてはならない物質に対しては使いにくい。また方法2はイニシャル・ランニングコスト共に高額である。このため海外では医薬品の製造については方法3が用いられることが多い。日本国内でも徐々に採用が増えてくると考えている。

図9は、欧州にて納入されたATEX仕様のセルロース誘導体粉碎設備フローである。機器の前後の配管には、粉塵爆発が発生した際に直ちに衝撃を遮断する遮断弁が設置されている。またメインの粉碎機や付属の集塵機は、耐爆発圧力衝撃1MPaで設計されており、装置外への被害を抑え込むことができる。

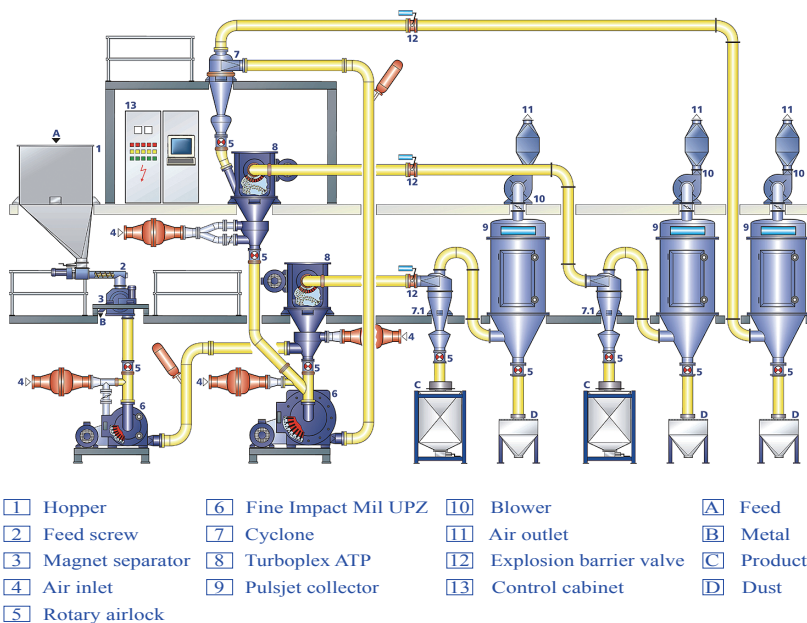


図9 ATEX仕様の粉砕設備フロー
Fig. 9 Milling equipment flow of ATEX specification

5 攪拌形凍結乾燥機 (Active Freeze Dryer : 凍結乾燥機 AFD)⁶⁾

バイオ医薬品は、中間原料の状態では液状である事が多く、乾燥が必要な場合が多い。乾燥工程には

スプレードライヤや棚式乾燥機が使われてきたが、乾燥時に熱履歴を受けたり、薬剤の乾燥度合のバラツキを抑制することが困難なため、品質の向上に課題を抱えている。弊社のAFD (Hosokawa Micron BVにより開発, 図10, 11) は、凍結式であり熱履歴を受ける事が少なく、また攪拌しながら乾燥するために、乾燥度のバラツキを抑える事ができる。また凝集が少なく、再分散性にも優れた乾燥製品を得ることができる。具体的には、ポリ乳酸グリコール酸共重合体 (PLGA) の乾燥が挙げられる。棚式乾燥機とAFDを比較した結果、棚式の乾燥時間が170時間であるのに対し、AFDでは50時間と約1/3への時間短縮が達成された。また乾燥品を液中に再分



図10 凍結乾燥機 AFD (Active Freeze Dryer system)
Fig. 10 Active Freeze Dryer system AFD

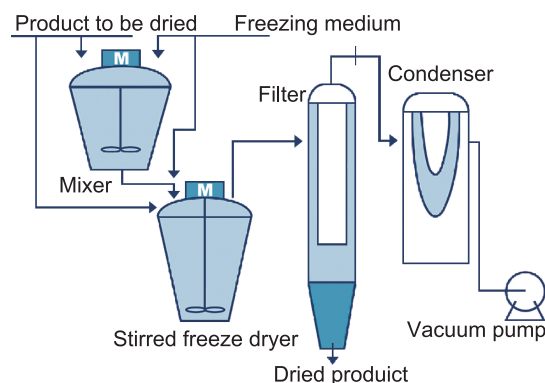


図11 AFDの簡易フロー
Fig. 11 Schematic flow of AFD

テクニカルノート

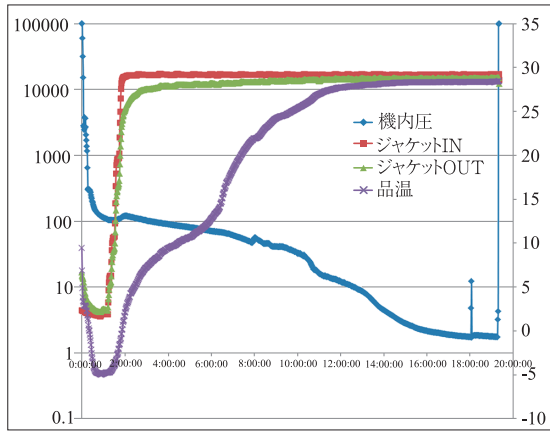


図 12 AFD での山芋乾燥例
Fig. 12 Drying of grated yam by AFD

散させ 24 時間後の沈降度合で比較した製品評価においても、AFD 処理品は沈殿が見られず、再分散性に優れた製品になっていることが示されている。

5.1 特徴

- 1) 後工程の粉砕や造粒が必要なく、単一装置で凝集塊がない、流動性の高い製品が得られる。
- 2) 多孔質で均一な顆粒状製品が得られる。
- 3) 溶液や懸濁液、ペースト、湿分を含んだ固体状など多様な原料に対応可能。
- 4) 医薬品に求められる無菌仕様の対応可能。SIP・CIP 設計が可能。

5.2 代表的な用途

- 1) 医薬品

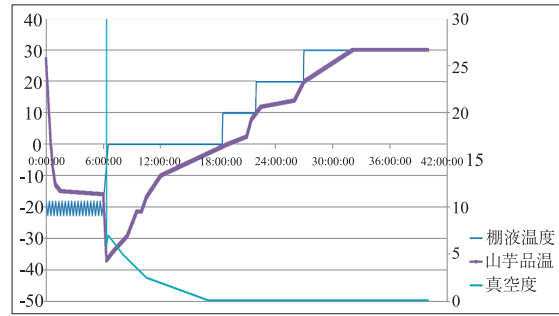


図 13 真空凍結乾燥機での山芋乾燥例
Fig. 13 Drying of grated yam by tray-type vacuum freeze-dryer

- 2) 食品および食品添加物
- 3) 無機材料（ナノ粒子など）
- 4) ポリマー、生分解性高分子

5.3 運転例

ミキサーにて摩り下ろした山芋の乾燥を行なった際の運転チャートを図 12 に示す。また棚式真空凍結乾燥機（以下、棚式と表記）での運転チャートを図 13 に示す。

共に乾燥後の水分値は約 3% W.B. であったが、乾燥時間に大きな差が見られた。

AFD では凍結までにかかった時間は約 20 分であり、約 20 時間後には乾燥を終了している。

一方、棚式では、運転開始から 6 時間が予備凍結、18 時間までが一次乾燥、40 時間までが二次乾燥となり、2 倍の時間を要した。両者のチャートを重ね

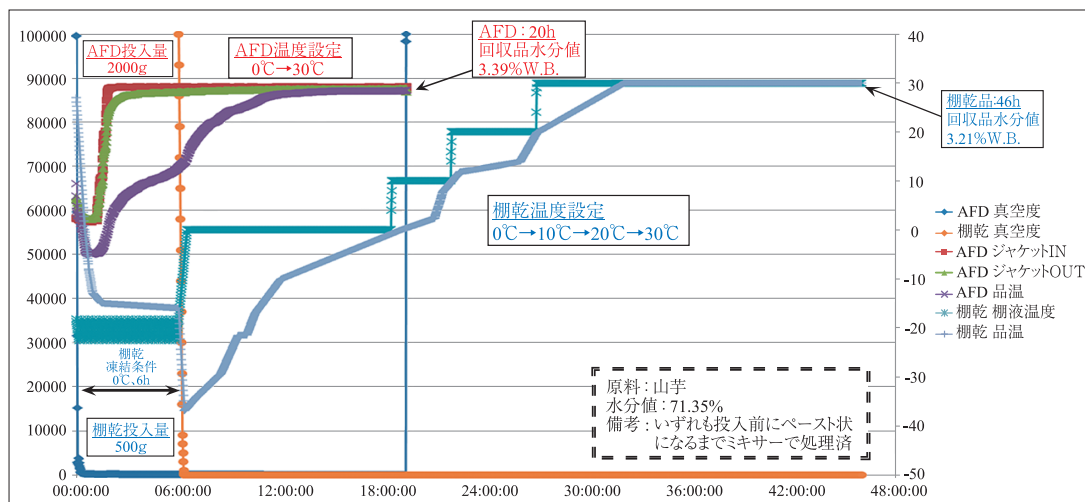


図 14 山芋のチャート比較
Fig. 14 Comparison of process conditions for drying of grated yam

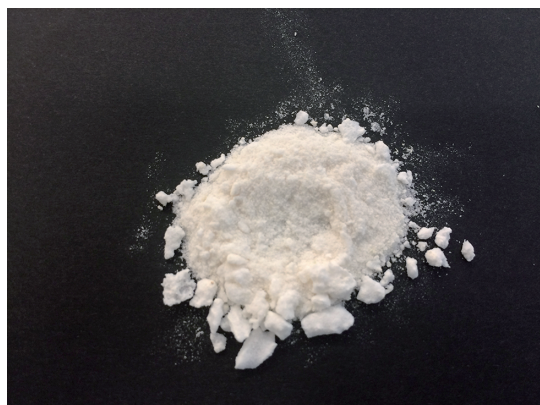


図 15 山芋の AFD 乾燥品
Fig. 15 Dried yam obtained by AFD

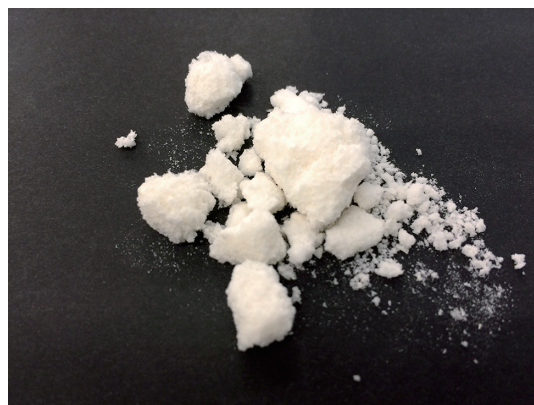


図 16 山芋の真空凍結乾燥品
Fig. 16 Dried yam obtained by tray-type vacuum freeze dryer

合わせたのが図 14 である。このように大幅に乾燥時間が短縮されている事がわかる。また、使用する冷媒の温度が大きく異なる。AFD では冷媒を 0°C 以下にすることなく凍結・乾燥が実現できたが、棚式では -20°C 以下の冷媒が必要であった。

乾燥品の写真を図 15 及び図 16 に示す。棚式乾燥品は不定形な塊で流動性も悪い。また装置の構造上、人手を介さなければ回収できない。一方、AFD 乾燥品は顆粒もしくは粉末であった。すなわち AFD 下部に回収容器を直接接続することで容易にコンタミネーションフリーな回収を実現できる。

5.4 運転性能

AFD は真空乾燥機と同様、伝熱面からの入熱が乾燥に大きな影響を与える。乾燥のためのエネルギーは「蒸発潜熱」と呼ばれるが、凍結乾燥の場合、水分の感想は昇華に依るため「昇華潜熱」と呼ばれる。

AFD ではテストデータから昇華潜熱が計算でき、そこから総括伝熱係数 U を算出できる。 U が算出

できれば、スケールアップの計算は真空乾燥機同様、比較的容易である。現在までに、当社で得られたデータは概ね U 値 = 17~29 [W/(m²·K)] であった。なお、棚式真空凍結乾燥機では実験機と生産機で輻射熱の差が大きい、あるいは大型化による加熱遅延などから、スケールアップは容易でなく、プログラミング等による運転調整が必要である。AFD においてはこのような調整は最低限であり、設備の立ち上げも短期間でこなせる。

6 おわりに

本報では医薬品業界を対象として最新の粉体技術が、高品質な製品を効率よく生産するために使われている例を紹介した、これらの技術が揃ってこそ、消費者に対して安全な医薬品の提供が可能になると考える。当社は常にこの点を意識し、今後も製品・システムエンジニアリングの開発・供給を継続していく。

References

- 1) 国立社会保障・人口問題研究所編：日本の将来推計人口（平成 24 年 1 月推計），東京（2012）。
<http://www.ipss.go.jp/syoushika/tohkei/newest04/sh2401top.html>
- 2) 内閣府ウェブサイト：経済財政運営と改革の基本方針 2015～経済再生なくして財政健全化なし～，東京（2015）。
http://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2015/2015_basicpolicies_ja.pdf
- 3) ホソカワミクロン（株）編：ホソカワ製品バンドブック，“オペティサイザ™ オンライン粒子径分布測定機”，pp. 396-397，凸版印刷（株），大阪（2013）。
- 4) 向河原 栄，多様なものづくりに貢献する粉体プロセスの最新動向～医薬市場，粉砕，58（2015）37-43。
- 5) ホソカワミクロン（株）編：ホソカワ製品バンドブック，“アイソレータ”，pp. 432-433，凸版印刷（株），大阪（2013）。
- 6) 落合 敬之，弱熱性原料を効率よく乾燥可能な新型乾燥機，粉砕，59（2016）33-38。