

## 今月の新技術①

A New technology of this month

# 医薬用オンライン粒子径分布測定機の紹介

ホソカワミクロン株式会社  
粉体システム事業本部  
技術統括部 東京技術部 技術1課

岩田 敏昭

## 1. はじめに

現医薬品粉碎プロセスにおける重要な製品特性は、粉碎品の粒子径である。後工程での溶解性や安定性に大きく影響を及ぼすため、粉碎工程の段階で粉碎粒子径の制御が必要である。このため、医薬製造プロセスにおいて、プロセスライン中における粒子径分布をリアルタイムにモニタリングすることが要求されている。

当社ではこのニーズに対応するため、プロセスライン中を流れる粉碎製品の粒子径をリアルタイムで連続的に測定し、パソコン画面上でモニタリングできるオンライン粒子径分布測定機の医薬仕様ファーマサイザ(写真1参照)をイギリスのエキゾプティクス社(Xoptix Ltd)と共同開発した。本稿では、本装置本体とプロセス導入について紹介する。

## 2. ファーマサイザの測定原理・構造・特徴

本装置は、従来のオンライン粒子径分布測定機と同様に、レーザ回折・散乱法を用いて粒子径分布( $d_{xx}$  ( $xx = 1 \sim 99$ まで任意測定可能))をリアルタイムに測定する。粉体を、プロセスライン中に設置したサンプリングノズルからエジェクタで吸引・分散し、測定セルへ送って粒子径を測定する。測定後の粉体は再びプロセスライン中へ戻す。測定した粒子径データはパソコンで専用ソフトを用いて表示・解析する。更に解析データを外部出力し、プロセスラインをフィードバック制御することも可能である。

本体はレーザ発振部と検出部が一体の構造となっており、測定セルの脱着による光軸への影響がないため、測定セルの清掃や交換が容易に行える。独自のエア洗浄方

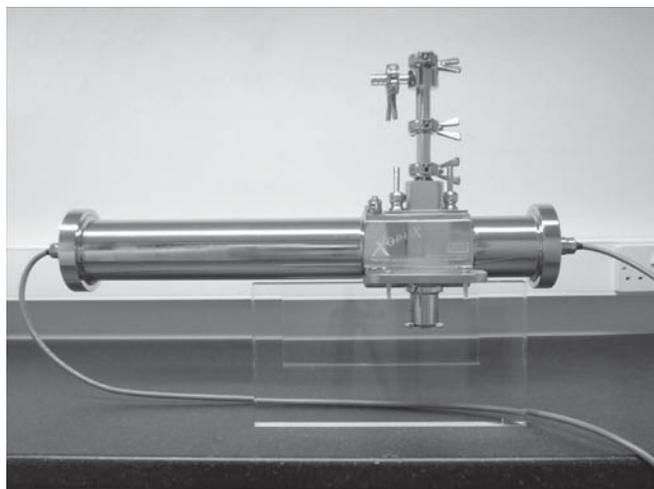


写真1 ファーマサイザ本体

式を採用し、パージエアやシースエア、セルクリーニングエアによって粉体が測定セルに付着しにくい構造となっている(図1参照)。

<特徴>

- ① 粉接部材質：ALLSUS316L
- ② 非粉接部材質：ALLSUS304/SUS316
- ③ O-リング/ガスケット材質：シリコン製(FDA)
- ④ 表面仕上
  - ・粉接部：バフ#300相当+電解研磨
  - ・非粉接部：バフ#200相当
- ⑤ 軽量で頑丈なボディでコンパクトな構造。設置場所の選択域が広い。
- ⑥ 粉接部である測定セル本体の持ち運びは、人手で容易にできる(図1参照)。
- ⑦ 非接粉部/粉接部の部品分解・水洗浄が容易。  
独自のクリーニング構造を持ち、サンプルセルに粉体が付着しにくい構造となっている。  
測定セルは光軸に影響を与えずに取り外せ、清掃の度に光軸調節する必要がない。

- ⑧ バリデーション対応可能。
- ⑨ レティクル(粒子径校正治具)による粒子径キャリブレーションが可能。  
レティクルによる粒子径測定精度：D50(μm) ±2%である。
- ⑩ 防滴レベル：IP65相当
- ⑪ ソフトウエア：21CFR Part11(オプション対応)
  - ・多様なパラメータ解析が可能。
  - ・カスタマイズした個別グラフや重ね書きグラフによるモニタリングが可能。
  - ・サンプリング周期や平均化なども簡単に設定可能。
  - ・パソコン1台で、オンライン粒子径分布測定機最大4台まで同時にモニタリング可能。
- ⑫ ISO13320(レーザ回折散乱法、粒子径分布測定)対応。
- ⑬ 目的とする測定範囲に最適な型式を準備可能(表1参照)。

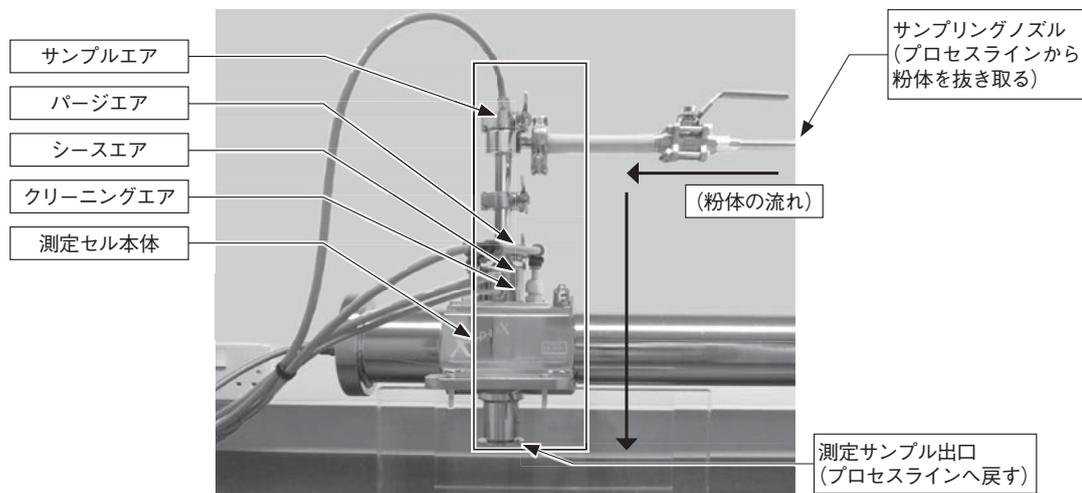


図1 ファーマサイザのフロー

表1 ファーマサイザ概略仕様

|         |   |
|---------|---|
| 測定原理    | レーザ回折・散乱法   |
| 型式/測定範囲 | XO220P/PH/0.5~220 μm<br>XO550P/PH/1.2~550 μm<br>XO1100P/PH/2.5~1,100 μm |
| 測定環境    | 温度 -10~50℃、湿度 10~90%<br>(結露なきこと)  |
| ユーティリティ | 電源+12VDC(本体)/計装機器：<br>100V 圧縮空気(0.5MPa、流量400NL/min)                     |

### 3. ファーマサイザ(オンライン粒子径分布測定)のプロセス導入の利点

- ① プロセスラインからサンプリングを連続的に行うため、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ので製品ロスがない。
- ③ リアルタイムでモニタリングすることで、プロセスラインの最適化による製造能力の向上や品質の最適化、エネルギーコストの削減が図れる。
- ④ 粉塵爆発性のある医薬原体を不活性ガスで処理する場合も、プロセスライン中でサンプリングし、モニタリングできるため、品質管理に有効である。また、不測のトラブルが生じた場合も迅速な対応ができる。

### 4. ファーマサイザのプロセス導入について

粉碎装置(または分級機内臓の粉碎装置)や分級装置の製品出口から連続的にサンプリングを行い、製造工程中に粉碎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行う。目標粒子径に対するフィードバック制御方法は、主に以下の(1)、(2)のように、粉体プロセスの特徴に合わせて行う(図2参照)。

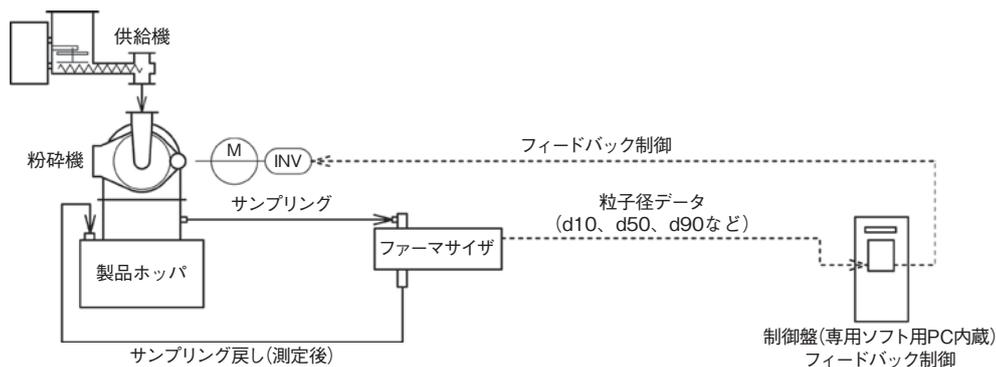


図2 ファーマサイザ 粉碎装置フィードバック制御の例(粉碎機回転速度自動制御)

#### (1) 粉碎装置(または分級機内臓の粉碎装置)の場合

- ① 供給量の自動制御(粉碎機回転速度一定)
- ② 粉碎機回転速度の自動制御(供給量一定)
- ③ 分級機回転速度の自動制御(分級機内臓粉碎機の場合、供給量一定)

#### (2) 分級装置の場合

- ① 供給量の自動制御(分級機回転速度一定)
- ② 分級機回転速度の自動制御(供給量一定)

もうひとつプロセス構築するのに重要なポイントは、プロセスラインに流れる粉体からの代表サンプリングを行う技術である。

### 5. おわりに

医薬業界の粉碎設備には、「生産工程における粉碎粒子径をリアルタイムでモニタリングする」という新たなGMP思想の要望がある。当社ではそのニーズに対応するため、オンライン粒子径分布測定機の医薬仕様である本装置をエキゾプティックス社と共同開発した。今後、このGMP思想に基づく医薬品粉碎設備の構築に注力していく。また、海外グループ企業とこの技術を共有し、更に発展させ、国内だけでなく、グローバルに医薬製造メーカーへ展開強化を図っていく方針である。