

ハイスピードミキサを用いた混合・造粒・ 乾燥工程に対するプロセスモニタリング

概要-粉体特性のモニタリング-

- 粉体の混合・造粒・乾燥工程における薬物濃度・含水率や造粒品の粒子径等は、顆粒製品や錠剤の品質に大きな影響を与える
- 薬物濃度、水分量、顆粒粒子径、またそれらによる影響をモニタリングすることは、 **Process Analytical Technology (PAT)の観点から最終製品の品質管理**に繋がる
- 混合・造粒・乾燥の各工程に対して **近赤外(NIR)スペクトルの測定・解析**を適用し、薬物濃度、含水率、粒子径といった製品品質に関わる粉体特性のモニタリングを可能とする
- 既存装置であるハイスピードミキサへのモニタリングシステムの導入

概要-近赤外分光法によるモニタリング-

■ 近赤外分光を用いたモニタリングの手法

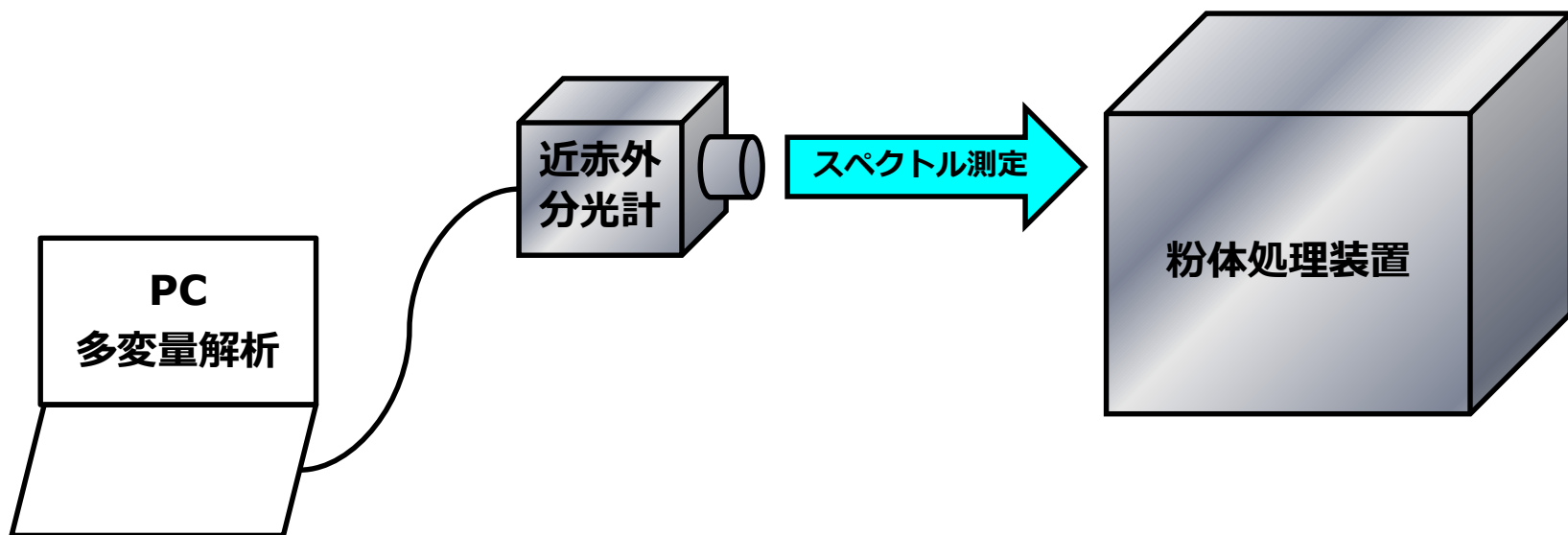
- ・ 目的物質に対して近赤外光を照射し、近赤外（NIR）スペクトルを取得する測定方法
- ・ 工程処理中の粉体を装置内で直接測定することで、リアルタイムモニタリングを適用することができる
- ・ スペクトルから目的変数（薬物濃度や含水率）を導き出すために、スペクトルに対する多変量解析と検量モデルの作成が必要になる

■ 近赤外分光の利点

- ・ 近赤外光の照射によってすぐにスペクトルとして測定値結果が表れるため、**応答性が高い**
- ・ **水分量の測定**に適しており、造粒・乾燥工程の監視に優れている
- ・ 近赤外光の照射による測定のため、**非破壊・非接触測定**である

概要-近赤外分光法によるモニタリング-

- 実際の製造工程にモニタリングを適用するには以下のものが必要
 - ・ 粉体処理装置
 - ・ 近赤外分光計
 - ・ 近赤外スペクトル処理用の多変量解析ソフトウェア
 - ・ ソフトウェア管理用のPC



用語-近赤外分光法によるモニタリング-

■ 多変量解析

近赤外光が高い透過性を持つために、近赤外スペクトルの変動は複雑なものになる。そこで、複雑な近赤外スペクトルを多変量解析を用いて解析する。後述のPLS回帰分析は多変量解析の一種である。

■ PLS回帰分析

PLS回帰分析は近赤外スペクトルの解析において、最もよく使われる方法の一つであり、回帰に用いる主成分（要因）の数によって予測精度が異なる。基本的に主成分の数が多いほど検量線の精度を示す誤差の二乗平均平方根（RMSE）は0に近づき、相関係数（ R^2 ）は1に近くなる。

■ PLS検量モデル

PLS回帰分析によって作成される検量線。スペクトルとそれに対応した物性値に対して、PLS回帰分析をすることで検量モデルを作成し、実際の製造工程ではスペクトルから物性値を予測する。

用語-近赤外分光法によるモニタリング-

■ スペクトルの前処理・変換

近赤外スペクトルの分析において分析精度を向上させるには、必要な情報以外のノイズを取り除くことが必要になる。**ノイズを与える要因は被測定物との距離変動、周囲温度の変化等があり**測定段階で可能な限り排除することが望ましいが、完全に排除することは不可能であるため、得られた近赤外スペクトルに対して前処理と変換を行い、不要な情報を排除する。

・二次微分変換

微分スペクトルでは**スペクトルの僅かな強度変化が強調されるため、定性的な解析に有用である。**

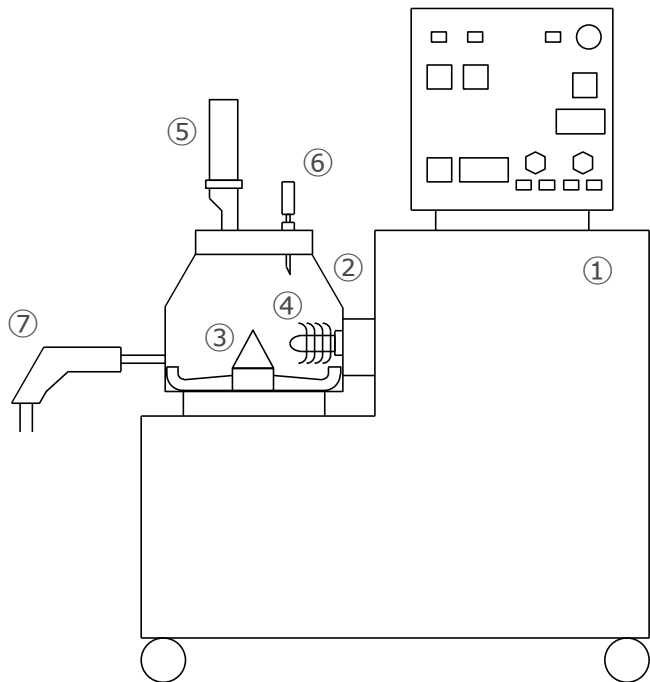
・MSC (Multiplicative Scatter Correction) 変換

被測定物との距離や粒子径といった物理量は、ベースラインの差（スペクトル全体の高さの差）として表れ、**薬物濃度や含水率といった化学量を検量する際にはノイズとなる。**MSC変換を行うと、ベースラインの差を補正してスペクトル底面部の高さを揃える為、**特定のピークの高さとして表れる化学量に対しての解析に有用である。**

・SNV (Standard Normal Variate) 変換

MSC変換と同様にベースラインの差を補正するため、化学量に対しての解析に有用である。

ハイスピードミキサによる工程のモニタリング方法 一例



近赤外プローブ

- ① 架台
- ② 缶体
- ③ アジテータ羽根
- ④ チョツパ羽根
- ⑤ バグフィルタ
- ⑥ バインダ供給口
- ⑦ 近赤外プローブ



ハイスピードミキサFS2型

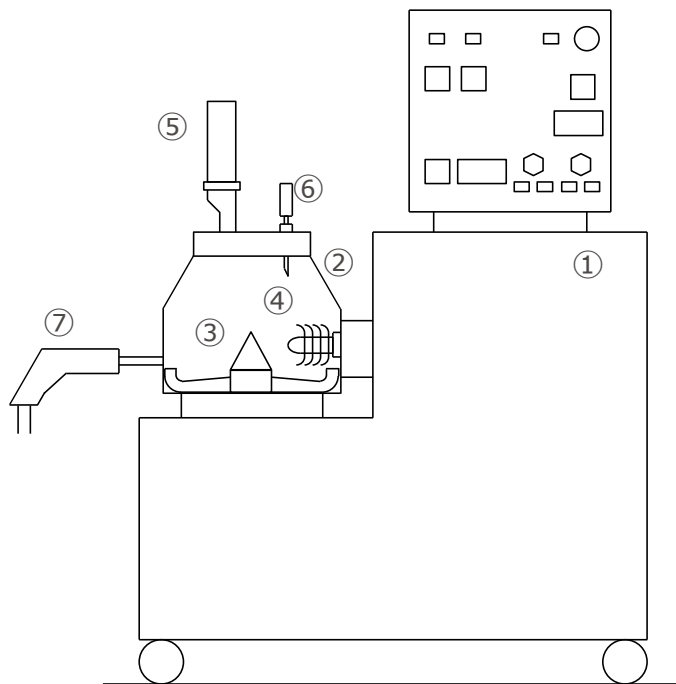
缶体側面の孔から近赤外プローブによって攪拌中の粉体を測定

ハイスピードミキサによる工程のモニタリング方法

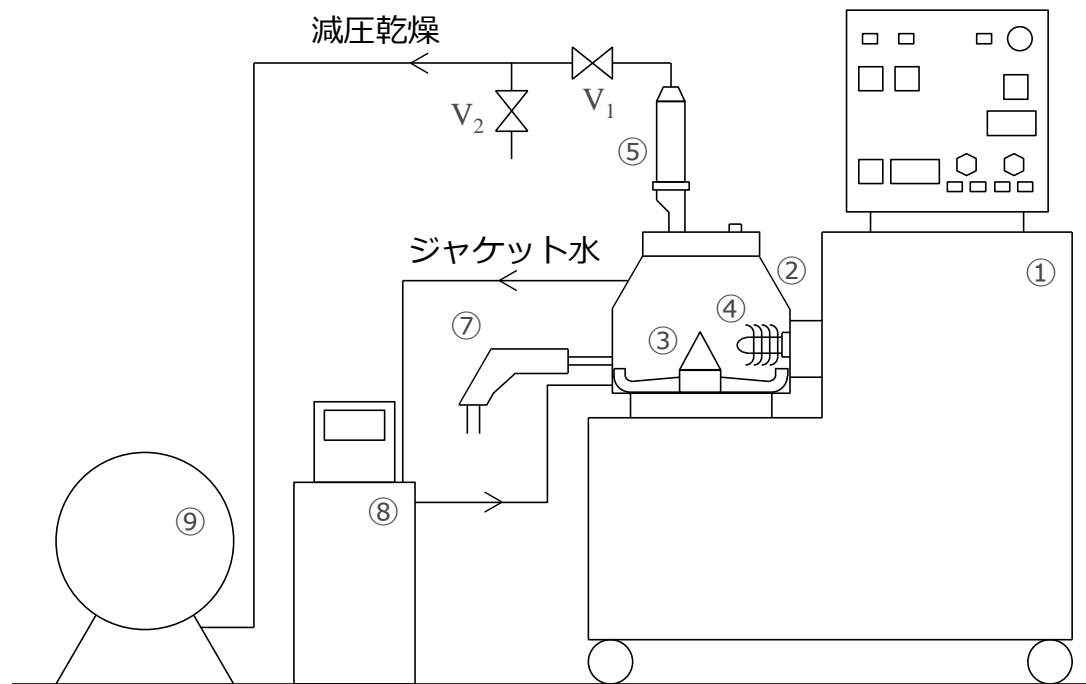
■ アタッチメント追加によって各工程に対応

- | | | |
|-----------|-----------|-----------|
| ① 架台 | ④ チョップパ羽根 | ⑦ 近赤外プローブ |
| ② 缶体 | ⑤ バグフィルタ | ⑧ 温調機 |
| ③ アジテータ羽根 | ⑥ バインダ投入口 | ⑨ 真空ポンプ |

混合・造粒工程



乾燥工程



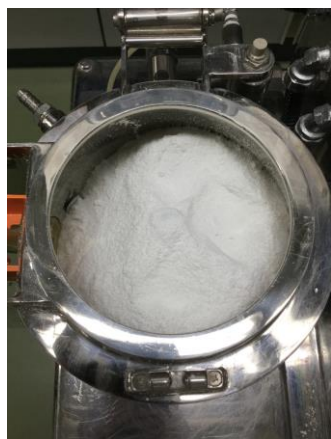
ハイスピードミキサによる混合工程のモニタリング

試料成分比率（薬物濃度5%）

| 成分 | 処方量 [g] | 処方量 [%] |
|---------|---------|---------|
| 無水乳糖 | 319.2 | 63.84 |
| コーンスターチ | 136.8 | 27.36 |
| HPC-L | 19.0 | 3.80 |
| ロラタジン | 25.0 | 5.00 |
| Total | 500 | 100 |

操作条件

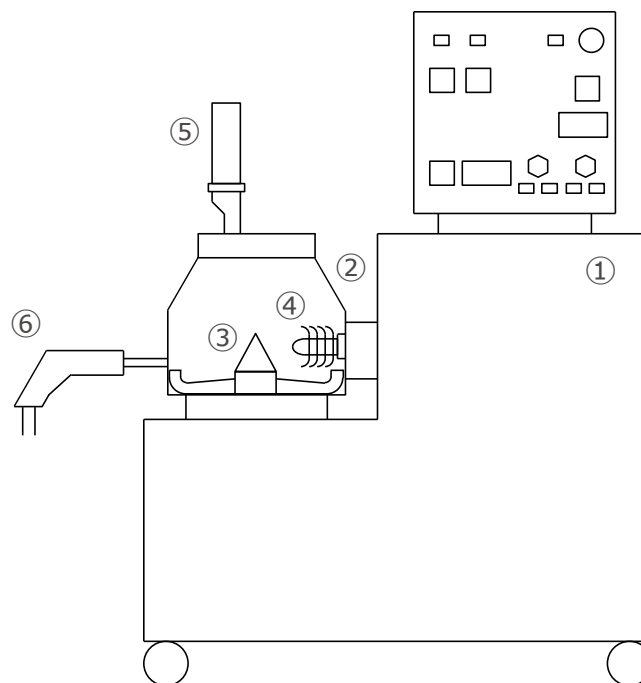
| | |
|-----------|-----------------------------|
| アジテータ回転数 | 200 min ⁻¹ |
| チョツパ回転数 | 2000 min ⁻¹ |
| 混合時間 | 60 min |
| スペクトル測定範囲 | 10000~4000 cm ⁻¹ |
| スペクトル測定間隔 | 20 s毎 |



混合前



混合後

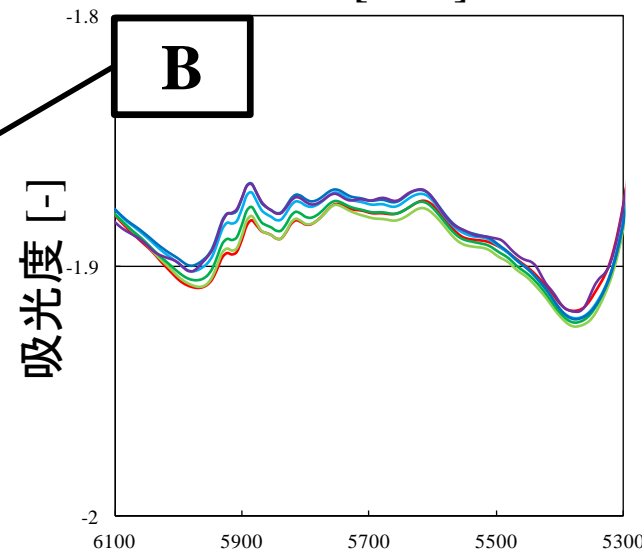
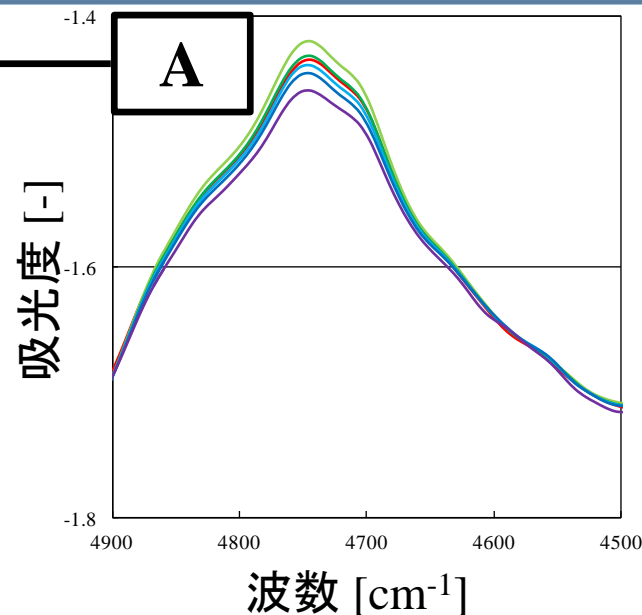
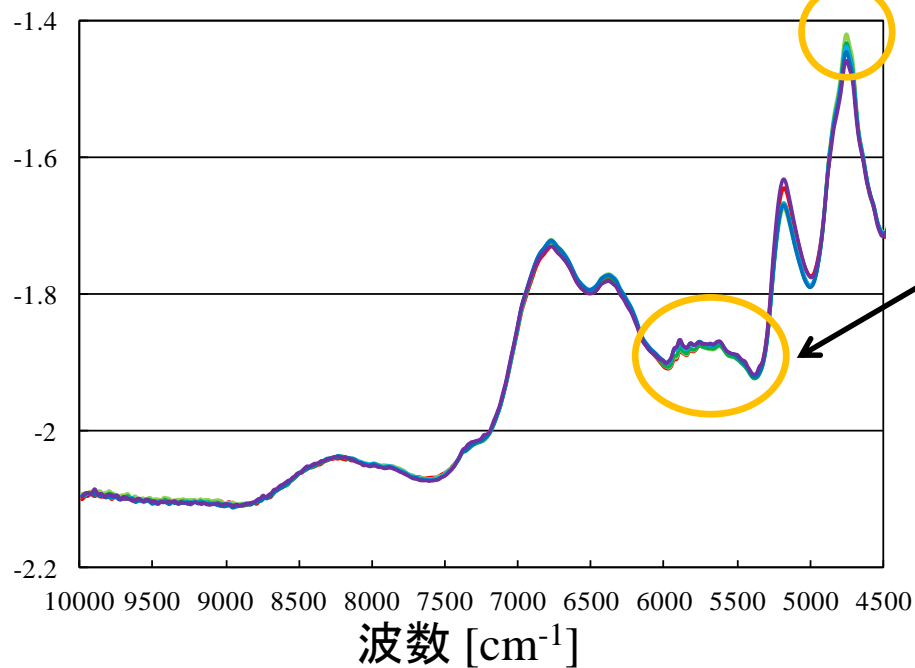


- ① 架台
- ② 缶体
- ③ アジテータ羽根
- ④ チョツパ羽根
- ⑤ バグフィルタ
- ⑥ 近赤外プローブ

0~5%まで1%刻みで同様にスペクトルを測定

ハイスピードミキサによる混合工程のモニタリング

- 各薬物濃度ごとのNIRスペクトル
- A部、B部でスペクトルが変動
- スペクトルに対してPLS回帰分析を行い、検量モデルを作成



□ラタジン
濃度

— 0%

— 1%

— 2%

— 3%

— 4%

— 5%

10

ハイスピードミキサによる混合工程のモニタリング

- 薬物濃度のPLS検量モデル
- 理論値（実測値）に対するスペクトルからの予測値の精度を表している
- 直線性が高い
- R^2 値が1に近く、予測精度が高い
- 標準偏差の値も低い
- 薬物濃度の測定・予測は高精度で可能

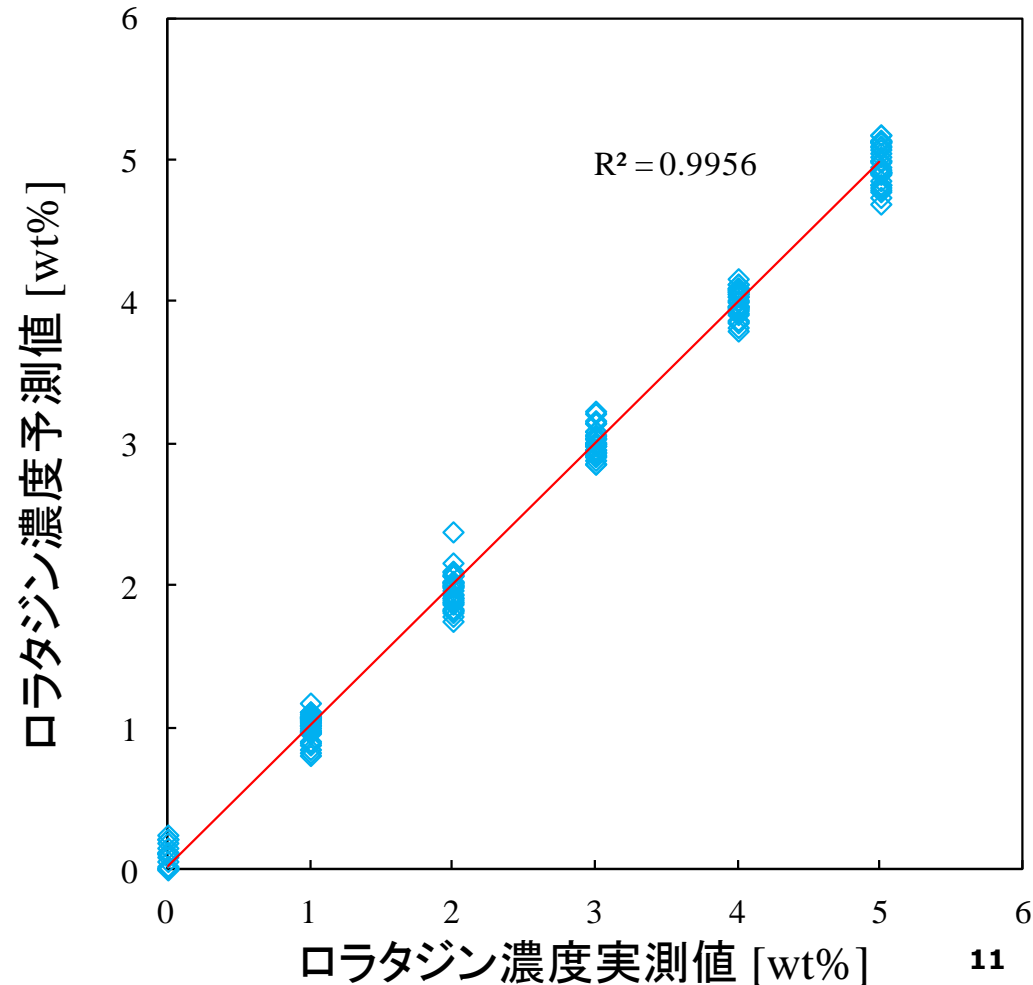
目的変数：ロラタジン濃度 [wt%]

前処理：Mean-center（中心化）

変換：MSC（ベースライン補正）

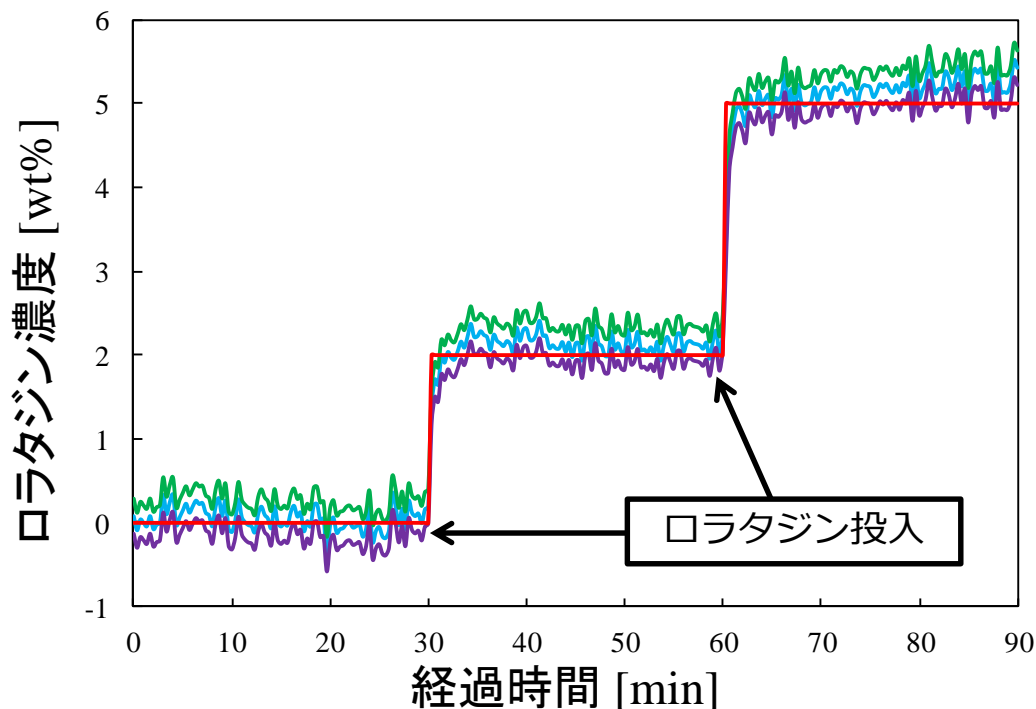
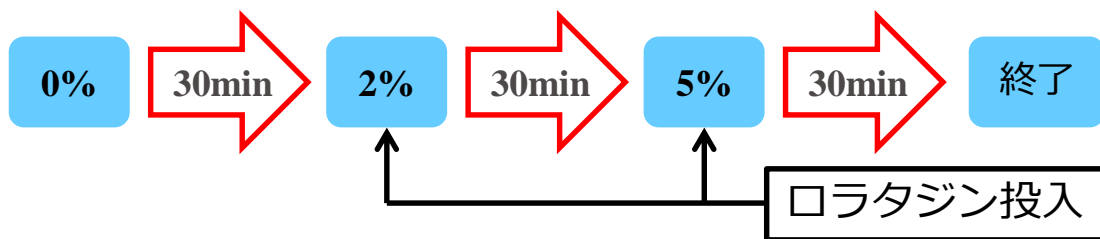
標準偏差：0.1135%

$R^2 = 0.9956$



ハイスピードミキサによる混合工程のモニタリング

- PLS検量モデルを別ロットに適用し、混合中の薬物濃度を予測
- 予測値と理論値の比較グラフ
- 濃度・混合度の予測は可能



操作条件

| | |
|-----------|-----------------------------|
| アジテータ回転数 | 200 min ⁻¹ |
| チョッパ回転数 | 2000 min ⁻¹ |
| 混合時間(0%) | 30 min |
| 混合時間(2%) | 30 min |
| 混合時間(5%) | 30 min |
| スペクトル測定範囲 | 10000~4000 cm ⁻¹ |
| スペクトル測定間隔 | 20 s毎 |

- 予測上限値
- 予測値
- 予測下限値
- 理論値

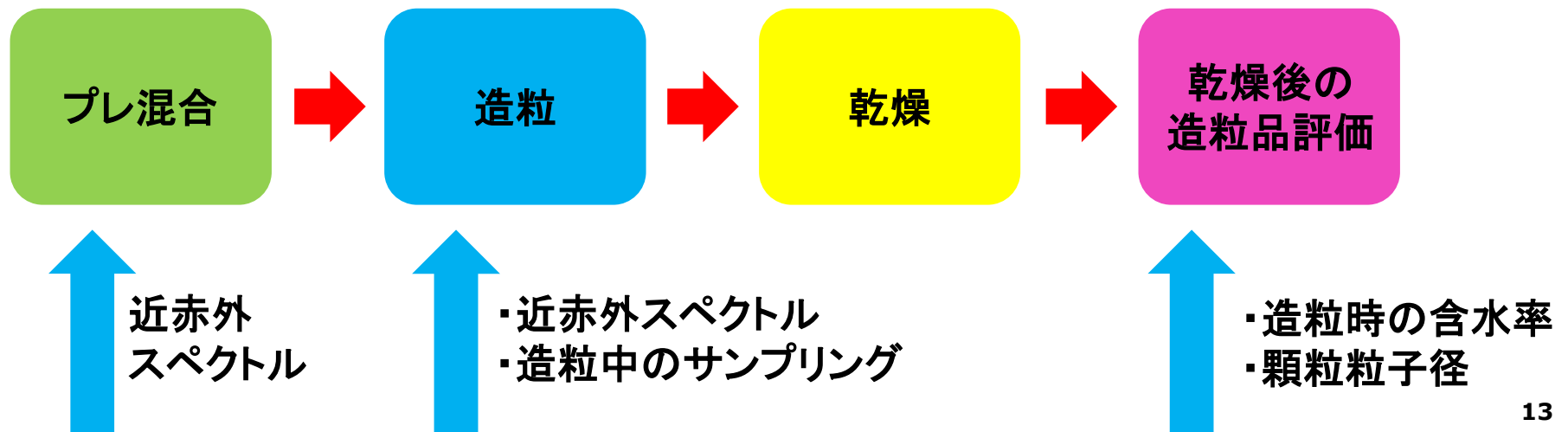
ハイスピードミキサによる造粒工程のモニタリング

試料成分比率

| 成分 | 処方量 [g] | 処方量 [%] |
|---------|---------|---------|
| 無水乳糖 | 336 | 67.2 |
| コーンスターチ | 144 | 28.8 |
| HPC-L | 20 | 4.0 |
| 合計 | 500 | 100 |

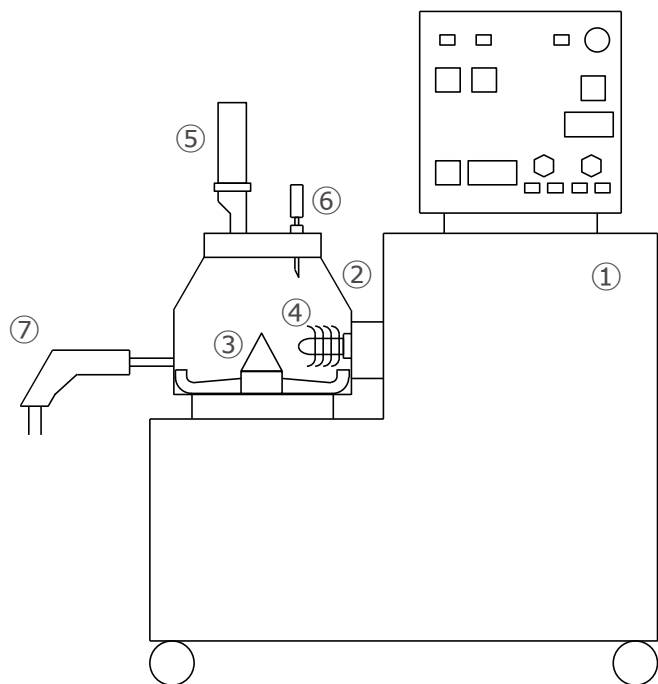
操作条件

| | |
|-----------|-------------------------------|
| アジテータ回転数 | 200,400,600 min ⁻¹ |
| チョッパ回転数 | 2000 min ⁻¹ |
| バインダ | 精製水 |
| バインダ滴下速度 | 20 mL/min |
| バインダ滴下量 | 100 mL |
| プレ混合時間 | 10 min |
| 造粒時間 | 5 min |
| 練合時間 | 2 min |
| スペクトル測定範囲 | 10000~4000 cm ⁻¹ |
| スペクトル測定間隔 | 5 s毎 |



ハイスピードミキサによる造粒工程のモニタリング

■ バインダ投入口の追加



造粒前

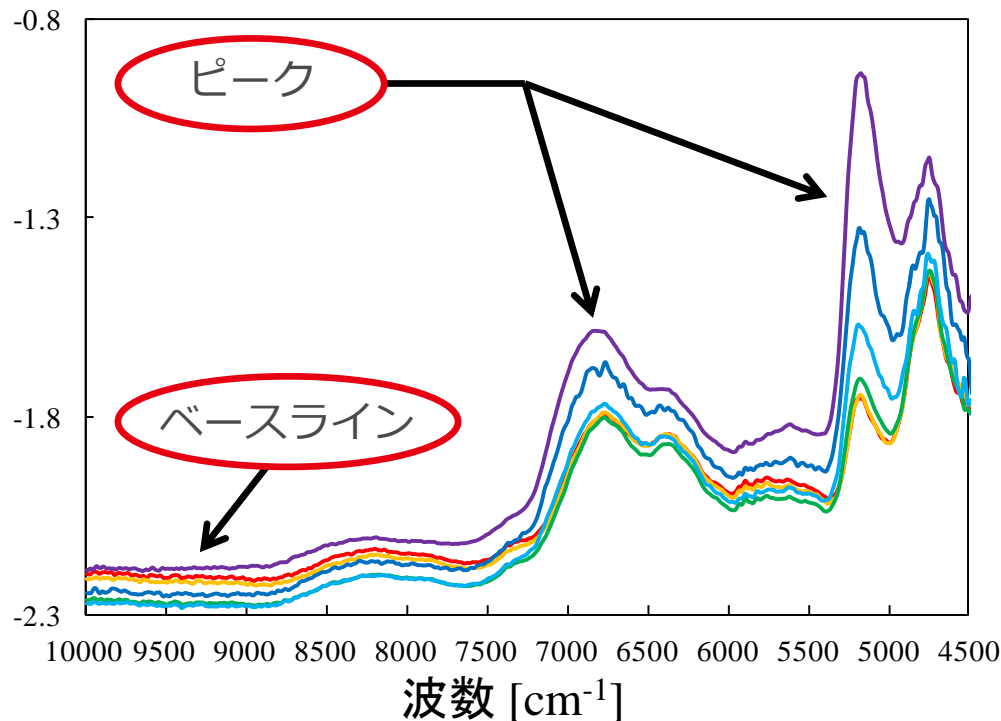


造粒後

- ① 架台
- ② 缶体
- ③ アジテータ羽根
- ④ チョツパ羽根
- ⑤ バグフィルタ
- ⑥ バインダ投入口
- ⑦ 近赤外プローブ

ハイスピードミキサによる造粒工程のモニタリング

- 水分量の増大によるスペクトルの変動
- ピーク強度の増大
- ベースラインの変動



| 含水率—d50 | (水分量) |
|----------------------------|----------|
| 2.57%—125.5 μm | (0 mL) |
| 5.36%—158 μm | (20 mL) |
| 9.37%—162 μm | (40 mL) |
| 13.09%—139.5 μm | (60 mL) |
| 16.24%—142 μm | (80 mL) |
| 18.15%—192.5 μm | (100 mL) |

含水率ごとに測定したスペクトルからPLS検量モデルを作成

ハイスピードミキサによる造粒工程のモニタリング

- 含水率のPLS検量モデル
- 理論値（実測値）に対するスペクトルからの予測値の精度を表している
- 直線性が高い
- R^2 値が1に近く、予測精度が高い
（ $R^2=0.8$ 以上でモデルとして妥当）
- 標準偏差の値も低い
- 含水率の測定・予測は
高精度で可能

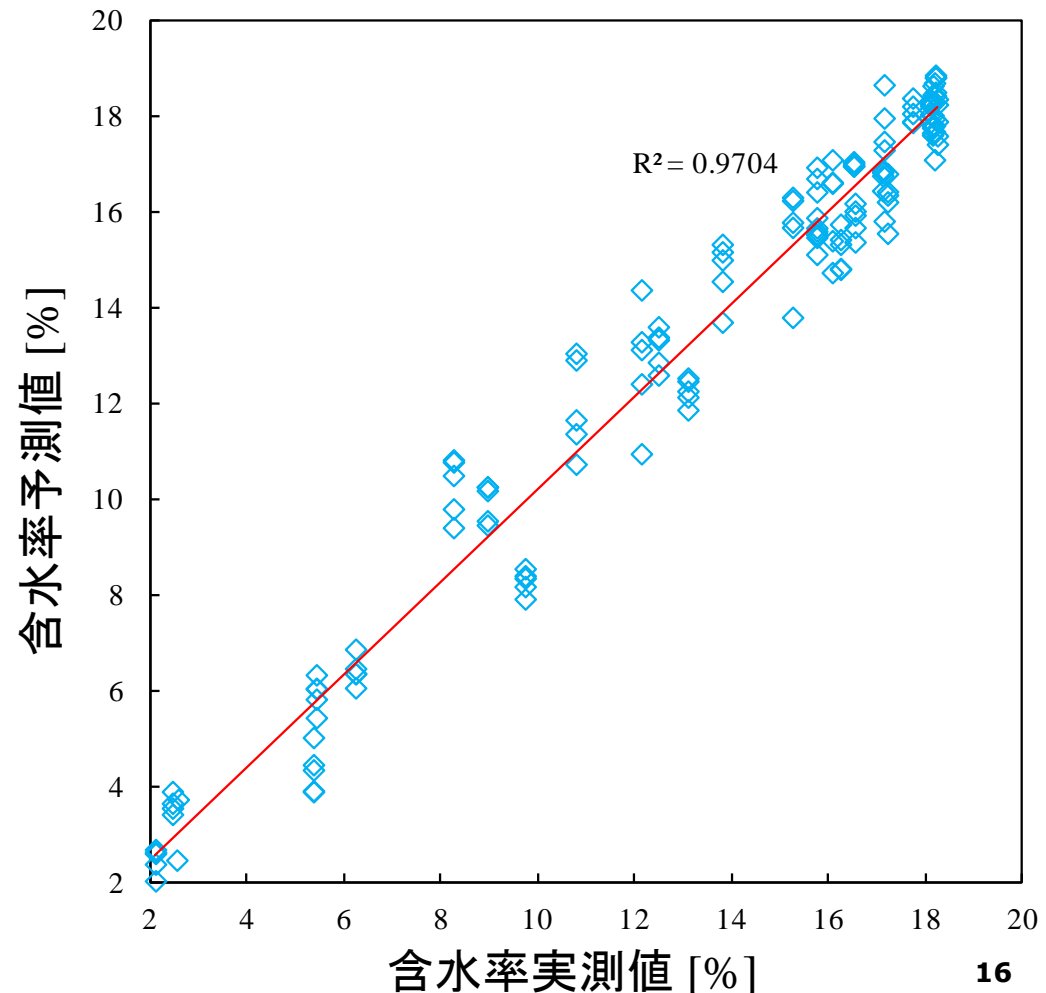
目的変数：含水率 [%]

前処理：Mean-center

変換：SNV（ベースライン補正）

標準偏差：0.91%

$R^2 = 0.9704$

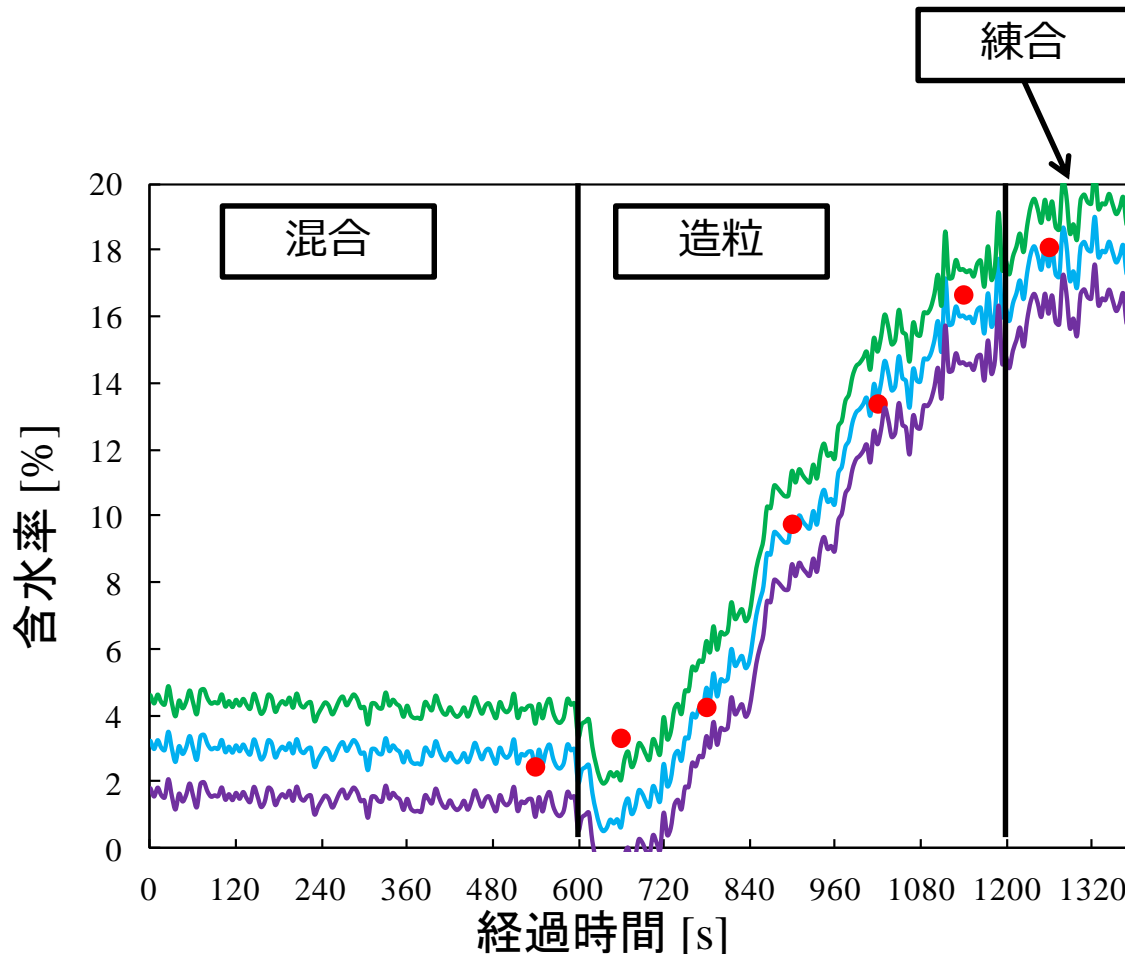


ハイスピードミキサによる造粒工程のモニタリング

- PLS検量モデルを別ロットに適用し、造粒中の含水率を予測
- 予測値と理論値の比較グラフ
- 含水率の測定・予測は可能

操作条件

| | |
|-----------|-----------------------------|
| アジテータ回転数 | 200 min ⁻¹ |
| チョッパ回転数 | 2000 min ⁻¹ |
| バインダ | 精製水 |
| バインダ滴下速度 | 10 mL/min |
| プレ混合時間 | 10 min |
| 造粒時間 | 10 min |
| 練合時間 | 3 min |
| スペクトル測定範囲 | 10000~4000 cm ⁻¹ |
| スペクトル測定間隔 | 5 s毎 |



ハイスピードミキサによる乾燥工程のモニタリング

試料成分比率

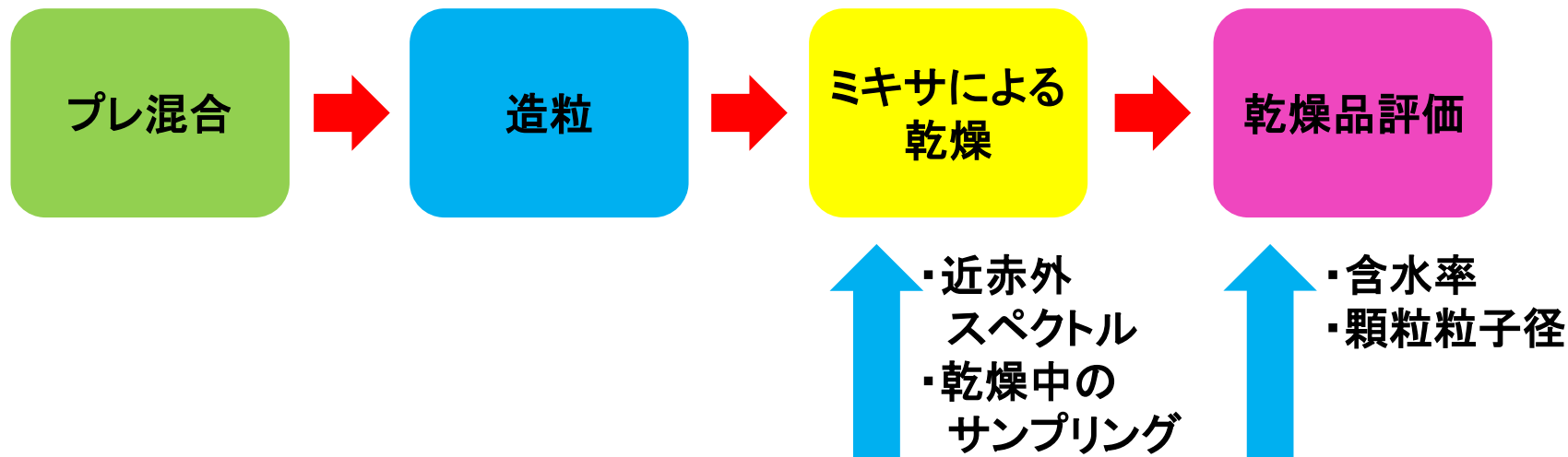
| 成分 | 処方量 [g] | 処方量 [%] |
|---------|---------|---------|
| 無水乳糖 | 336 | 67.2 |
| コーンスターチ | 144 | 28.8 |
| HPC-L | 20 | 4.0 |
| 合計 | 500 | 100 |

造粒工程条件

| | |
|----------|------------------------|
| アジテータ回転数 | 200 min ⁻¹ |
| チョツパ回転数 | 2000 min ⁻¹ |
| バインダ | 精製水 |
| バインダ滴下速度 | 20 mL/min |
| バインダ滴下量 | 80,90,100 mL |
| プレ混合時間 | 10 min |
| 造粒時間 | 5 min |
| 練合時間 | 2 min |

乾燥工程条件

| | |
|-----------|-----------------------------|
| アジテータ回転数 | 60 min ⁻¹ |
| チョツパ回転数 | 100 min ⁻¹ |
| 乾燥時間 | 30 min |
| ジャケット温度 | 80 °C |
| ジャケット媒体 | 水 |
| 缶内圧力 | 常圧 |
| スペクトル測定範囲 | 10000~4000 cm ⁻¹ |
| スペクトル測定間隔 | 5 s毎 |



ハイスピードミキサによる乾燥工程のモニタリング

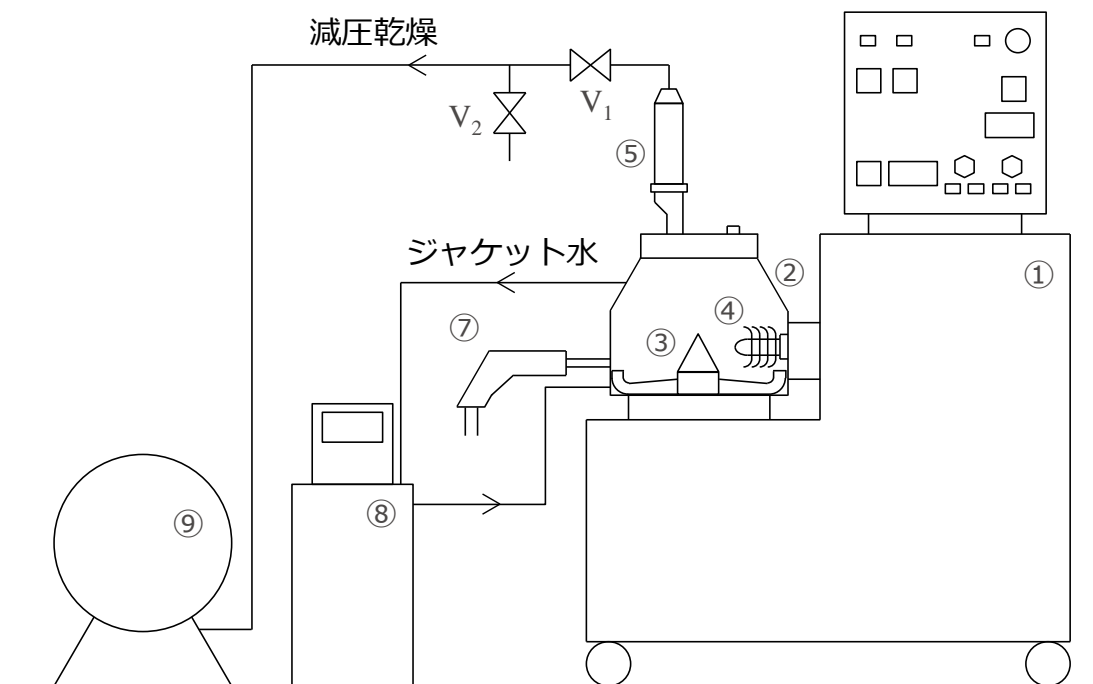
- 造粒後に加熱、減圧しながら攪拌することで乾燥
- 温調機⇒ジャケット水による加熱
- 気流作成⇒水蒸気の吸引



乾燥前



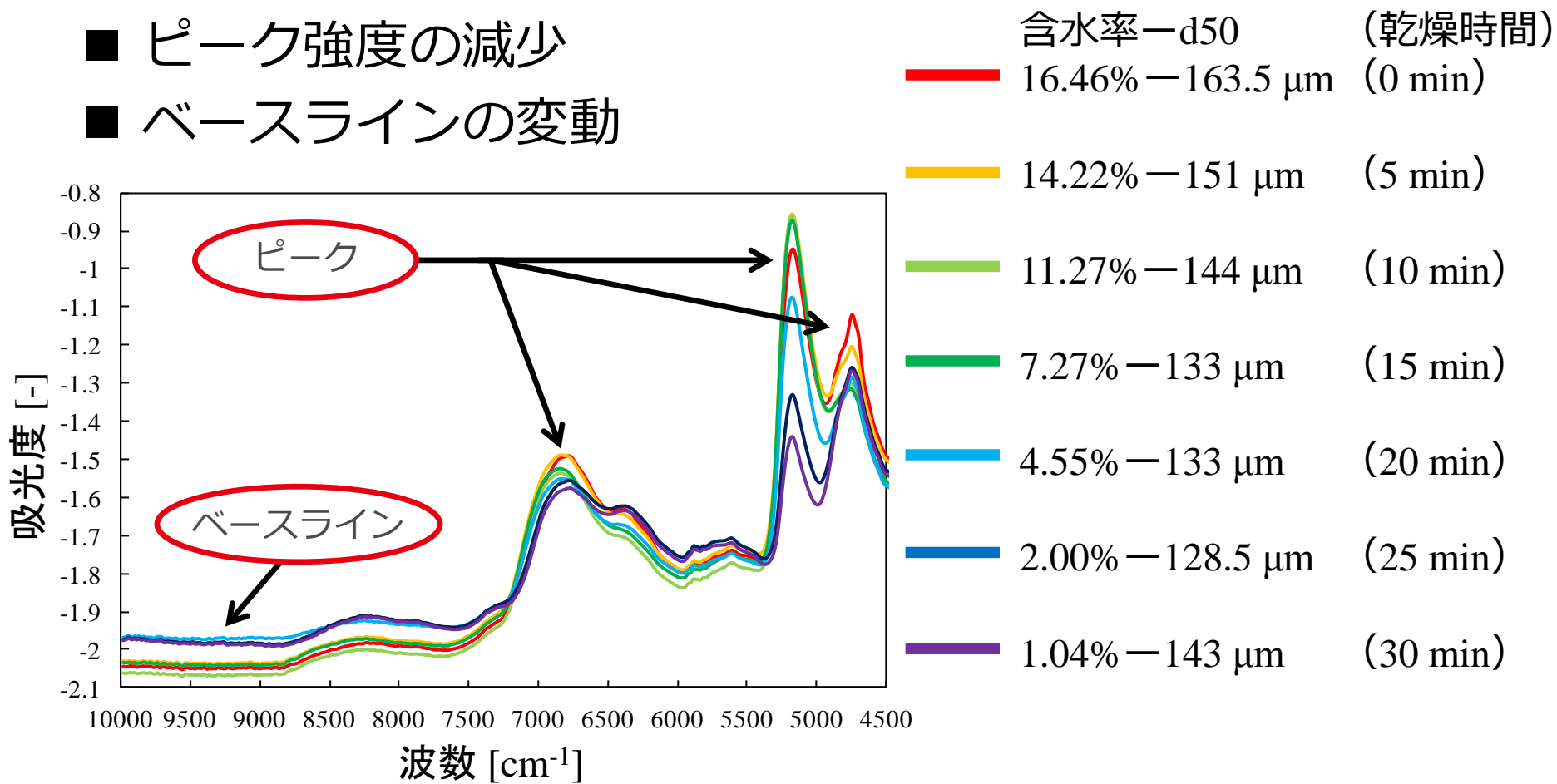
乾燥後



- ① 架台
- ② 缶体
- ③ アジテータ羽根
- ④ チョップ羽根
- ⑤ バグフィルタ
- ⑥ バインダ投入口
- ⑦ 近赤外プローブ
- ⑧ 温調機
- ⑨ 真空ポンプ

ハイスピードミキサによる乾燥工程のモニタリング

- 水分量の減少によるスペクトルの変動
- ピーク強度の減少
- ベースラインの変動



含水率ごとに測定したスペクトルからPLS検量モデルを作成

ハイスピードミキサによる乾燥工程のモニタリング

- 含水率のPLS検量モデル
- 理論値（実測値）に対するスペクトルからの予測値の精度を表している
- 直線性が高い
- R^2 値が1に近く、予測精度が高い
（造粒のモデルより低いが
 $R^2=0.8$ 以上でありモデルとして妥当）
- 造粒のモデルより標準偏差の値は大きい
- 含水率の測定・予測は可能

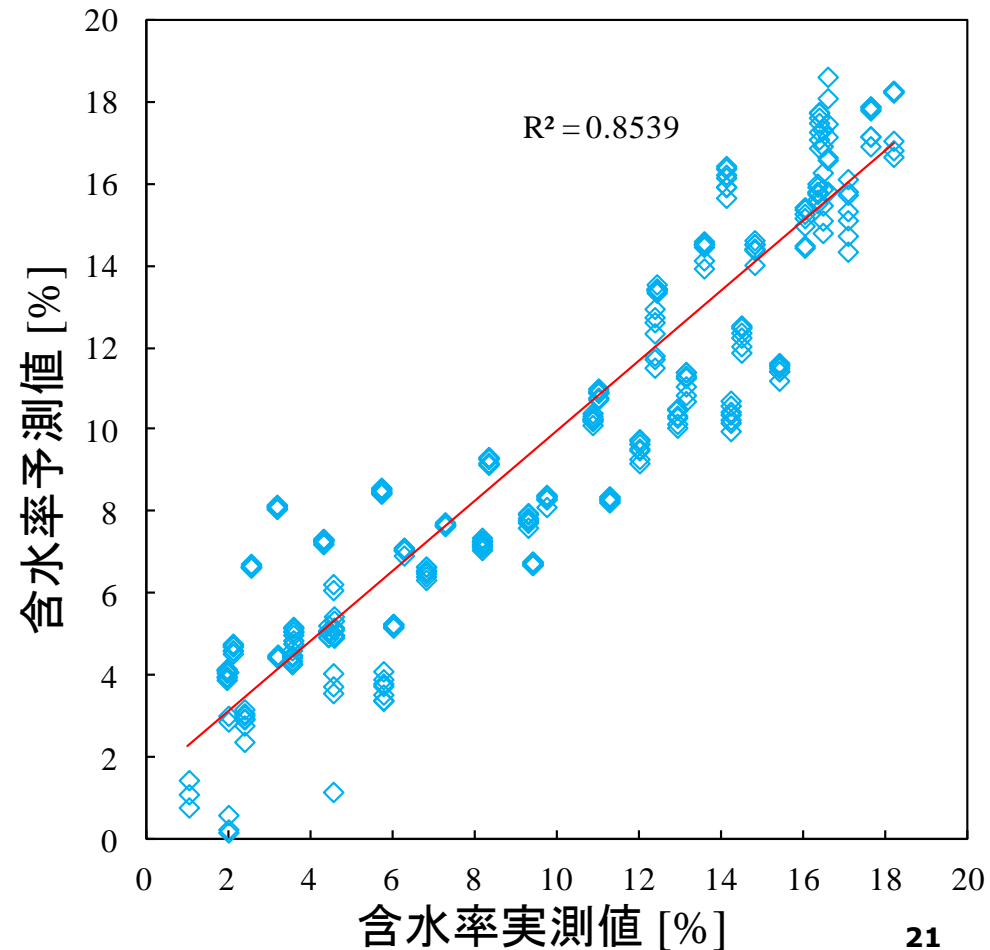
目的変数：含水率 [%]

前処理：Mean-center

変換：SNV

標準偏差：2.03%

$R^2 = 0.8539$

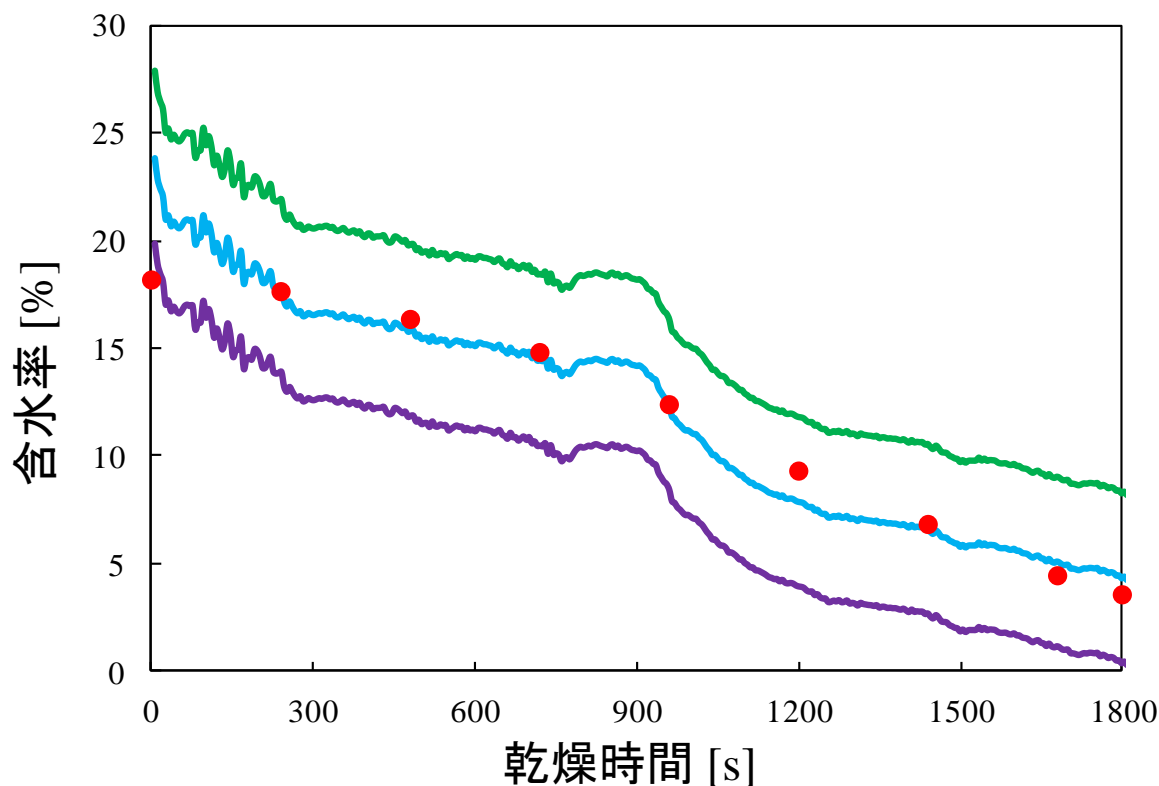


ハイスピードミキサによる乾燥工程のモニタリング

- PLS検量モデルを別ロットに適用し、乾燥中の含水率を予測
- 予測値と理論値の比較グラフ
- 乾燥中含水率の測定・予測は可能

操作条件

| | |
|-----------|-----------------------------|
| 粉体総重量 | 500 g |
| 造粒時水分量 | 100 mL |
| アジテータ回転数 | 60 min ⁻¹ |
| チョツパ回転数 | 100 min ⁻¹ |
| 乾燥時間 | 30 min |
| ジャケット温度 | 80 °C |
| ジャケット媒体 | 水 |
| スペクトル測定範囲 | 10000~4000 cm ⁻¹ |
| スペクトル測定間隔 | 5 s毎 |



— 予測上限値

— 予測値

— 予測下限値

● 実測値

まとめ

-近赤外スペクトルを利用した混合造粒機における粉体特性の予測-

- 混合工程における検量モデル作成
 - ・ 薬物濃度を高精度で予測
- 造粒・乾燥工程における検量モデル作成
 - ・ 含水率を高精度で予測
- 連続的な工程処理・測定
 - ・ 混合・造粒・乾燥の各工程中の継続的なモニタリング
 - ・ 既存製品へのアタッチメント追加で混合・造粒・乾燥のリアルタイムモニタリング

既存製品への追加の形でモニタリングシステムの導入