

ハイスピードミキサを用いた 混合・造粒・乾燥工程における プロセスモニタリング技術のご提案

- プロセスモニタリングの概要
- プロセスモニタリング事例 –混合工程–
- プロセスモニタリング事例 –造粒工程–
- プロセスモニタリング事例 –乾燥工程–
- まとめ

- プロセスモニタリングの概要
- プロセスモニタリング事例 –混合工程–
- プロセスモニタリング事例 –造粒工程–
- プロセスモニタリング事例 –乾燥工程–
- まとめ

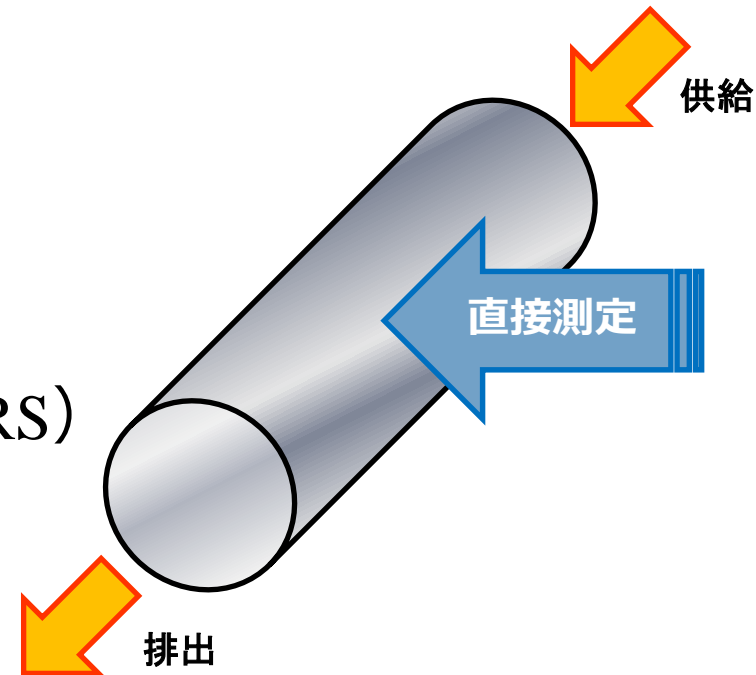
プロセスモニタリング 概要

【概要】

- 装置内の粉体特性を直接測定
- サンプルングを伴わない連続測定
- Process Analytical Technology (PAT)
- 方法の1つとして近赤外分光法 (NIRS)

【用途】

- 粉体の含水率・成分濃度・混合均一性等の測定
- 混合・造粒・乾燥工程への適用
- 非破壊・非接触測定



Process Analytical Technology(PAT)とは？

「製造ライン中の分析により、その結果を用いて工程制御、中間産物の品質確保を行い、最終製品の品質を保証する」

3つの要素「継続性・制御・遠隔監視」

- 継続性 サンプルング等の不連続測定
 ⇒ 定期的な連続測定
- 制御 手動制御 ⇒ 監視or自己修正
- 監視方法 現場監視 ⇒ 遠隔監視

品質面、安全面、コスト面にメリット

近赤外分光法（NIRS – Near infrared spectroscopy system）とは？

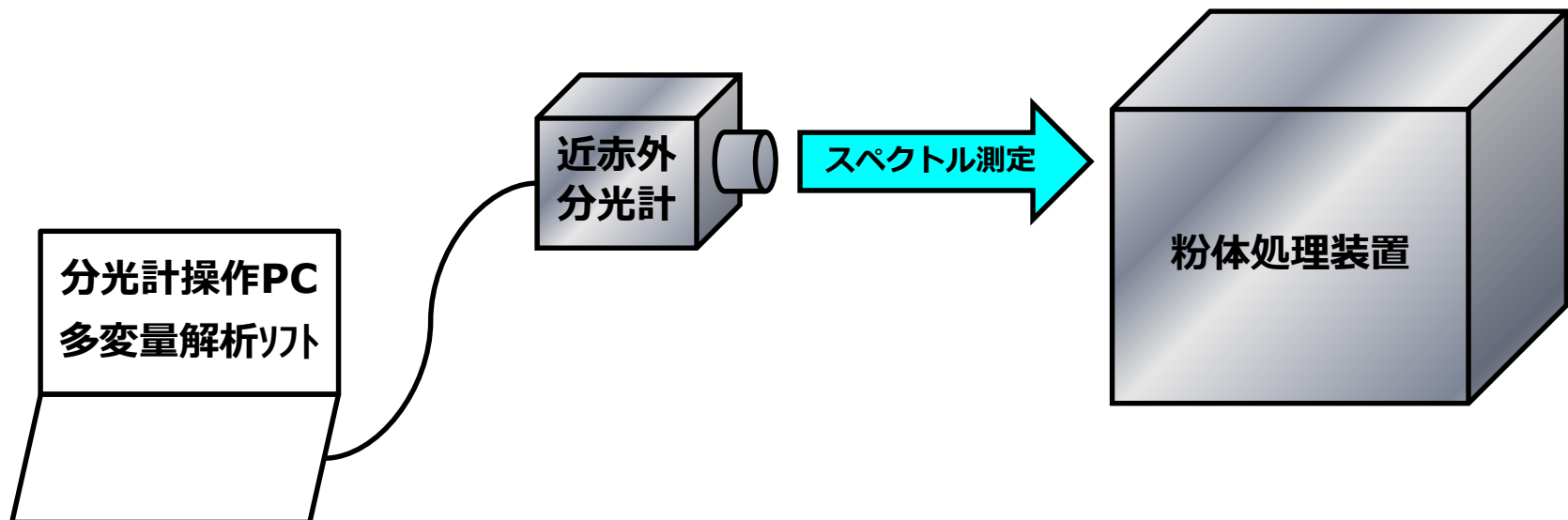
- ・ 目的物質に対して近赤外光を照射し、近赤外（NIR）スペクトルを取得する測定方法
- ・ 処理中の粉体を装置内で直接測定⇒リアルタイムな測定
- ・ スペクトルには多数の情報が含まれるため、含水率や成分濃度といった目的の情報を読み取る際には、多変量解析と検量線の作成が必要

近赤外分光の利点

- ・ すぐにスペクトルとして測定結果が表れるため、**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**非破壊・非接触測定**

プロセスモニタリング 概要

- 実際の製造工程にプロセスモニタリングを適用するには以下のセットが必要
 - ・ 粉体処理装置 (ex. 攪拌造粒機、流動層)
 - ・ 近赤外分光計
 - ・ 近赤外分光計操作用のPC
 - ・ スペクトル解析用の多変量解析ソフトウェア



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る。回帰に用いるスペクトル内の主成分（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（X）とそれに対応した物性値（Y）に対して、PLS回帰分析をすることでXからYを求める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。よって、得られた近赤外スペクトルに対して計算による変換を行い、不要な情報を排除することが基本である。

・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。

攪拌造粒機ハイスピードミキサ



販売実績：約1700台

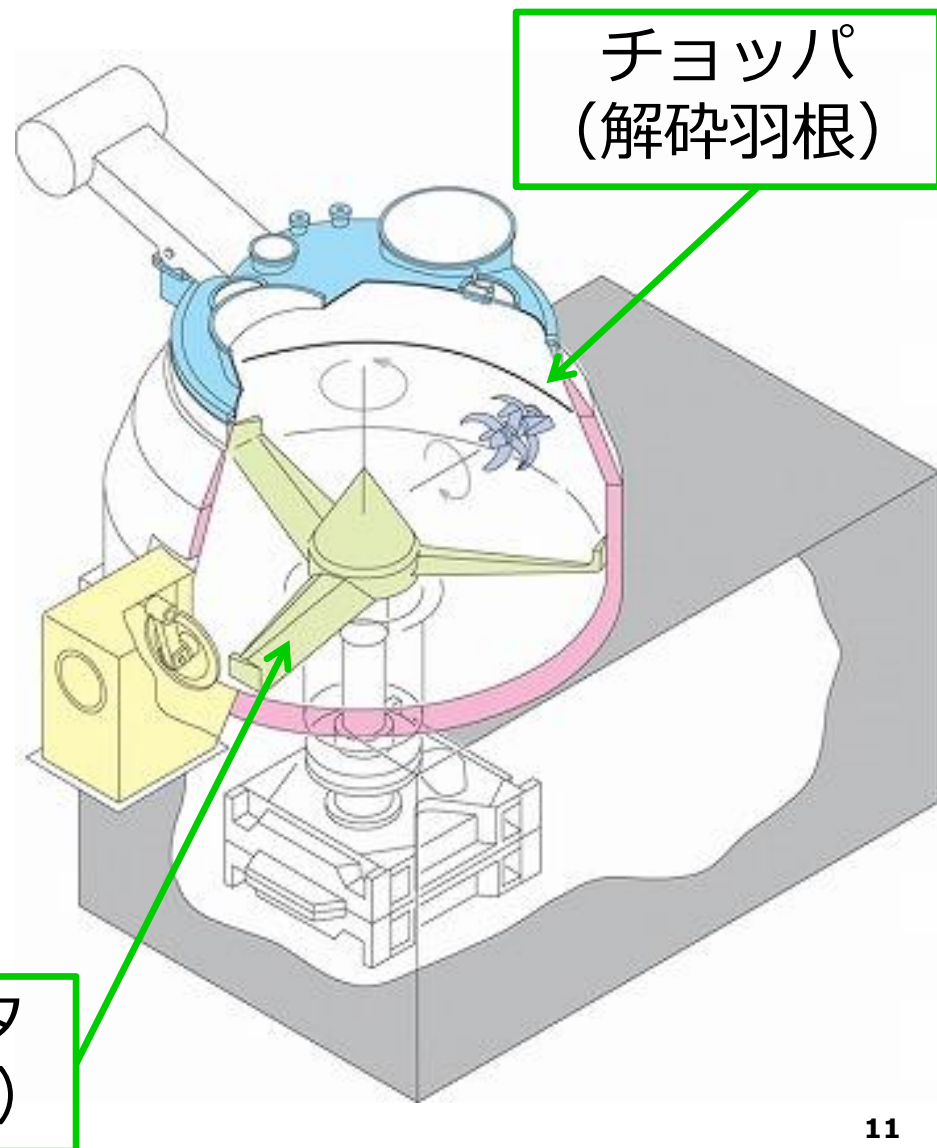
攪拌造粒機ハイスピードミキサ

【用途】

- 乾燥粉体の混合
- 乾燥粉体の湿式造粒
- 湿潤粉体の乾燥

【特徴】

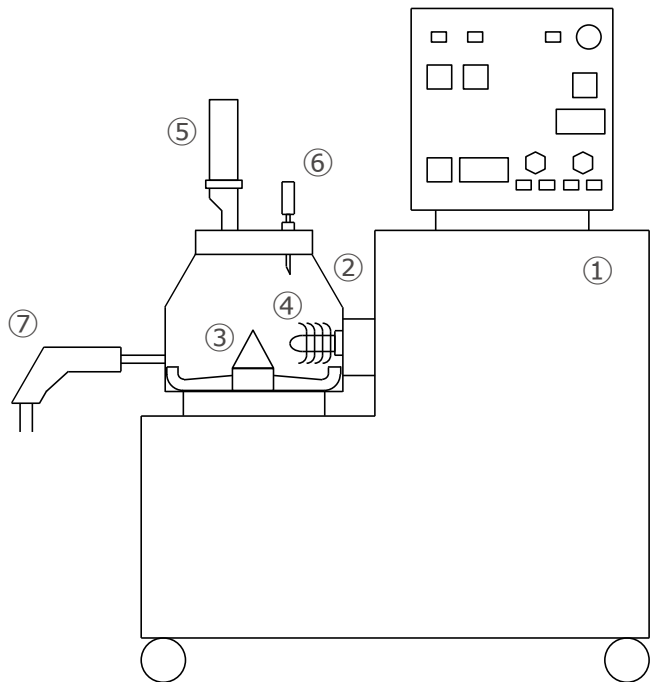
- 高度な均一混合性
- 良好な造粒性
- ジャケット冷却/加熱が可能
- 減圧乾燥にも対応



攪拌造粒機ハイスピードミキサ ラインナップ

型式	全容量[L]	外形寸法H×W×D [mm]
FS2	2	656×710×430
FS10	11	800×1200×600
FS25	25	950×1500×700
FS40	42	1120×1800×900
FS65	70	1230×1900×1000
FS100	118	1360×2100×1100
FS200	245	1540×2400×1200
FS400	455	1860×2700×1400
FS600	665	2010×2900×1600
FS800	856	2140×3100×1600
FS1000	1050	2250×3200×1700
FS1300	1320	2360×3300×1800
FS1600	1630	2510×3500×1900
FS2000	2000	2630×3600×1900
FS2500	2500	2750×3800×2000
FS3500	3500	3650×3800×2000

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

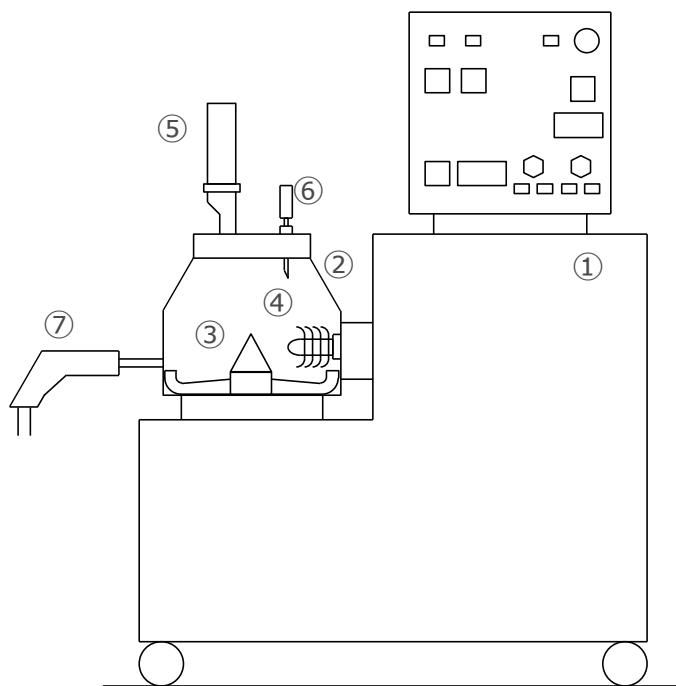
缶体側面の孔から近赤外プローブによって攪拌中の粉体を測定

ハイスピードミキサによる工程のモニタリング方法

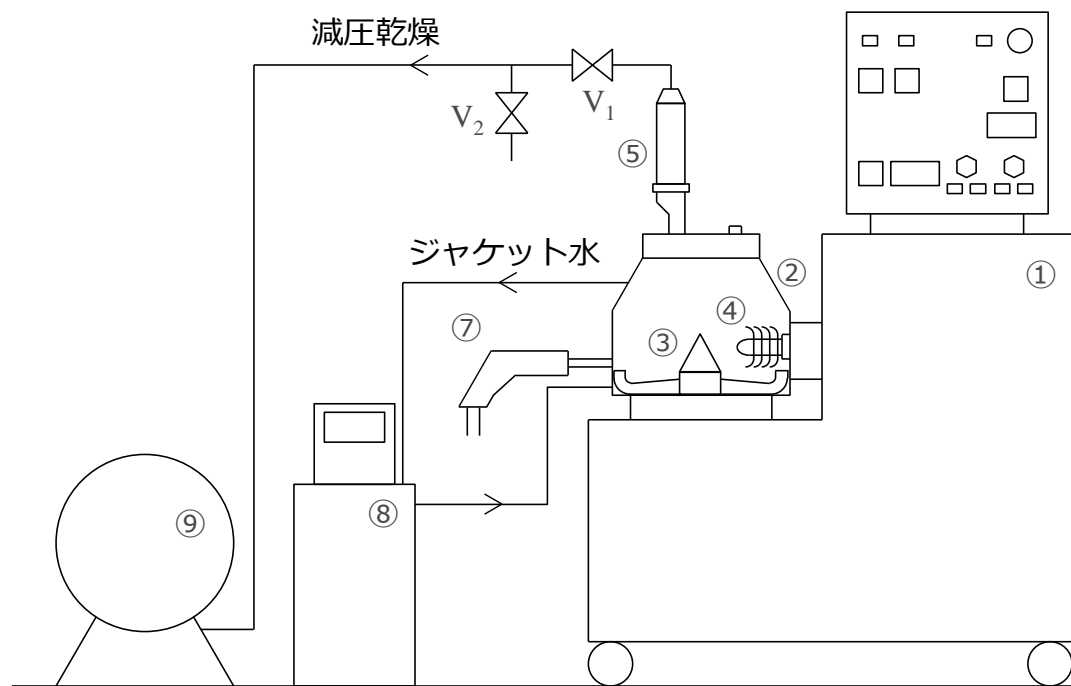
■ アタッチメント追加によって各工程に対応

- | | | |
|-----------|-----------|-----------|
| 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



- プロセスモニタリングの概要
- プロセスモニタリング事例 –混合工程–
- プロセスモニタリング事例 –造粒工程–
- プロセスモニタリング事例 –乾燥工程–
- まとめ

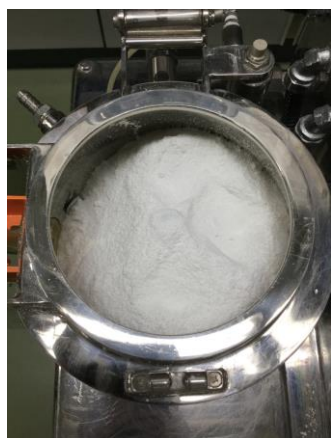
プロセスモニタリング事例 – 混合工程 –

試料成分比率 (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

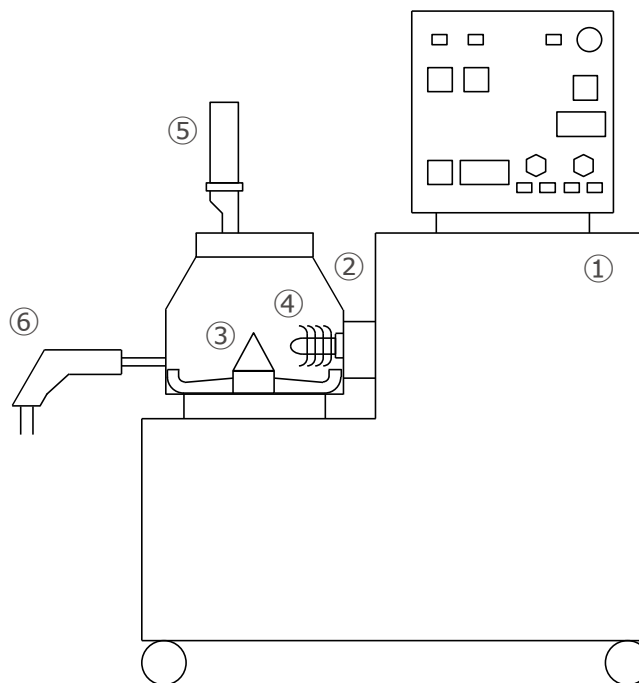
アジテータ回転数	200 min ⁻¹
チョッパ回転数	2000 min ⁻¹
混合時間	60 min
スペクトル測定範囲	10000~4000 cm ⁻¹
スペクトル測定間隔	20 s毎



混合前



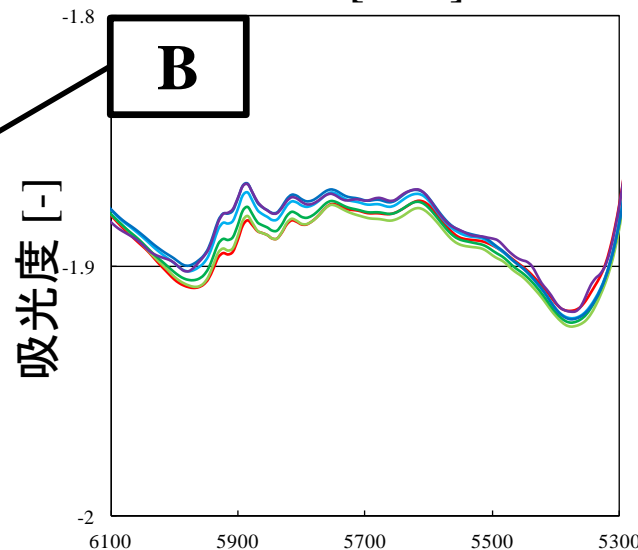
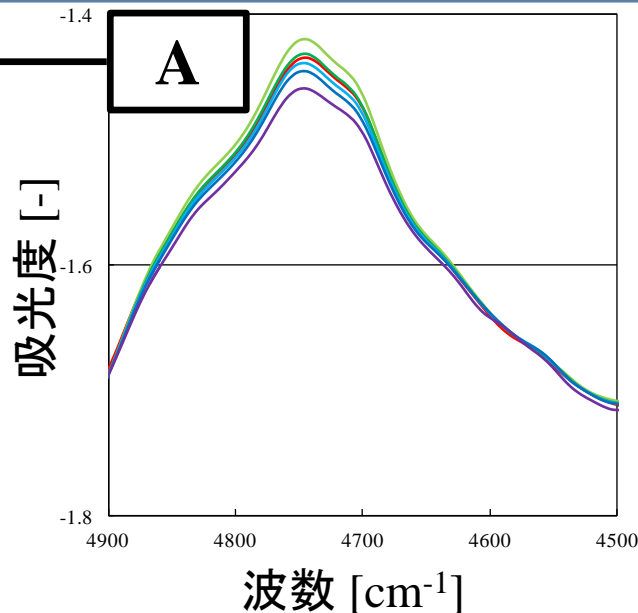
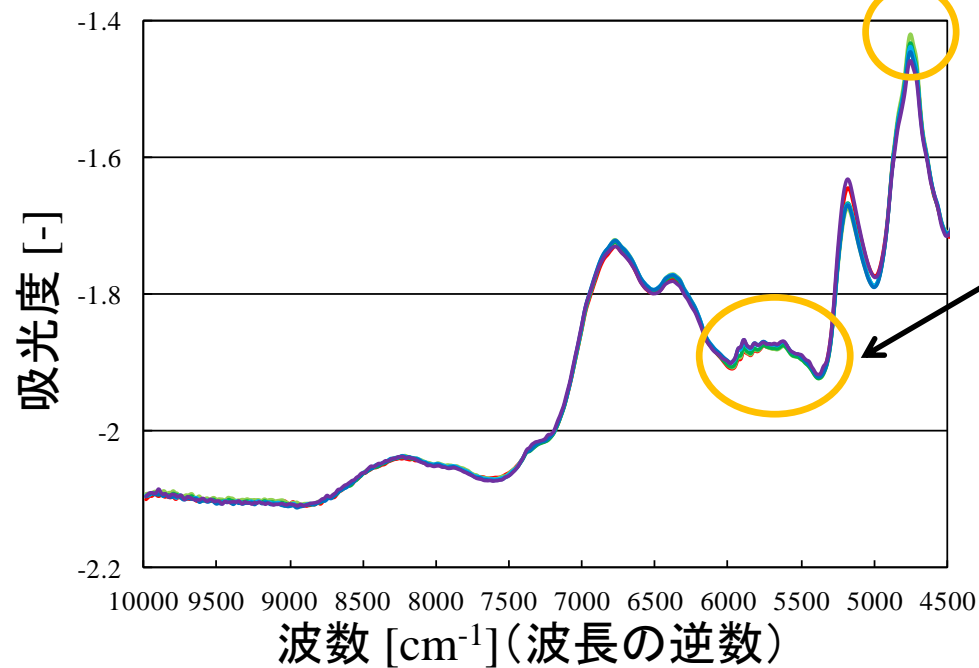
混合後



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

プロセスモニタリング事例 – 混合工程 –

- 各成分濃度ごとのNIRスペクトル
- A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%

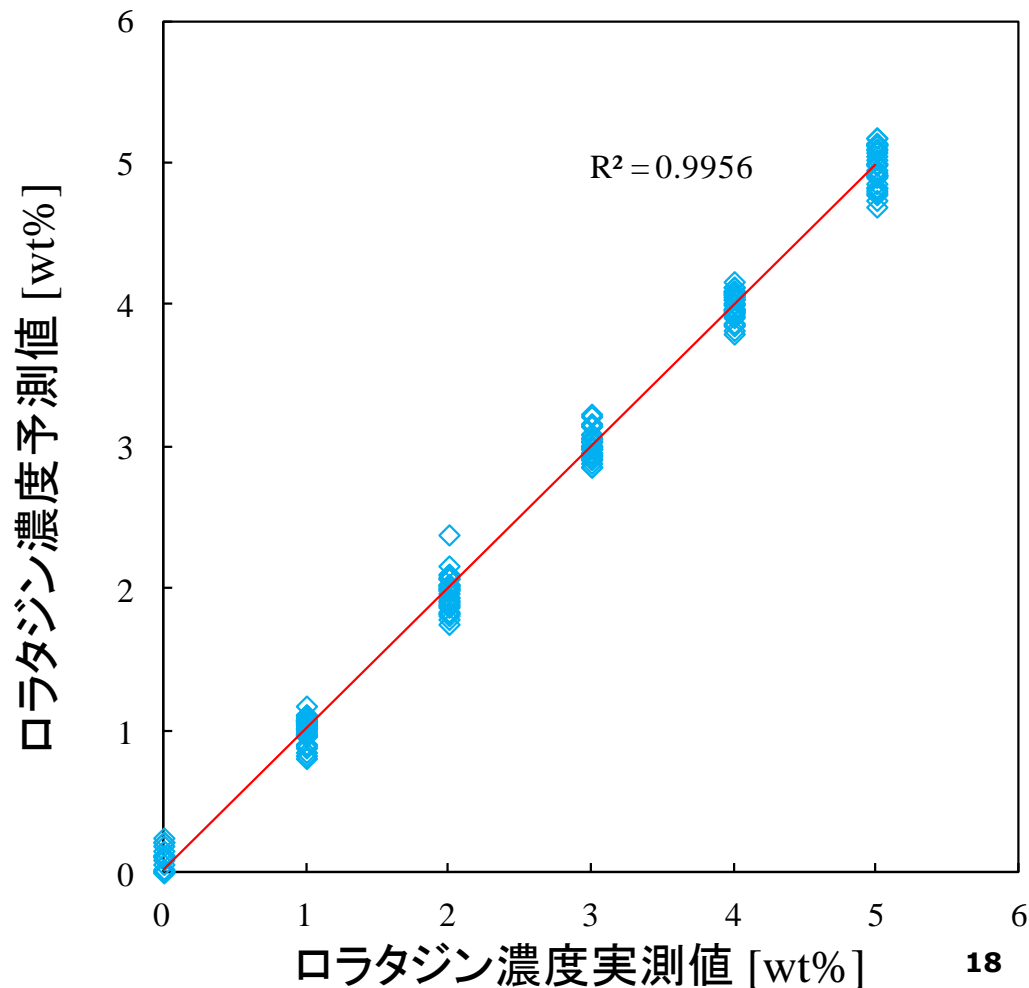
プロセスモニタリング事例 – 混合工程 –

- 薬物濃度のPLS検量モデル
- 理論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
- 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%]

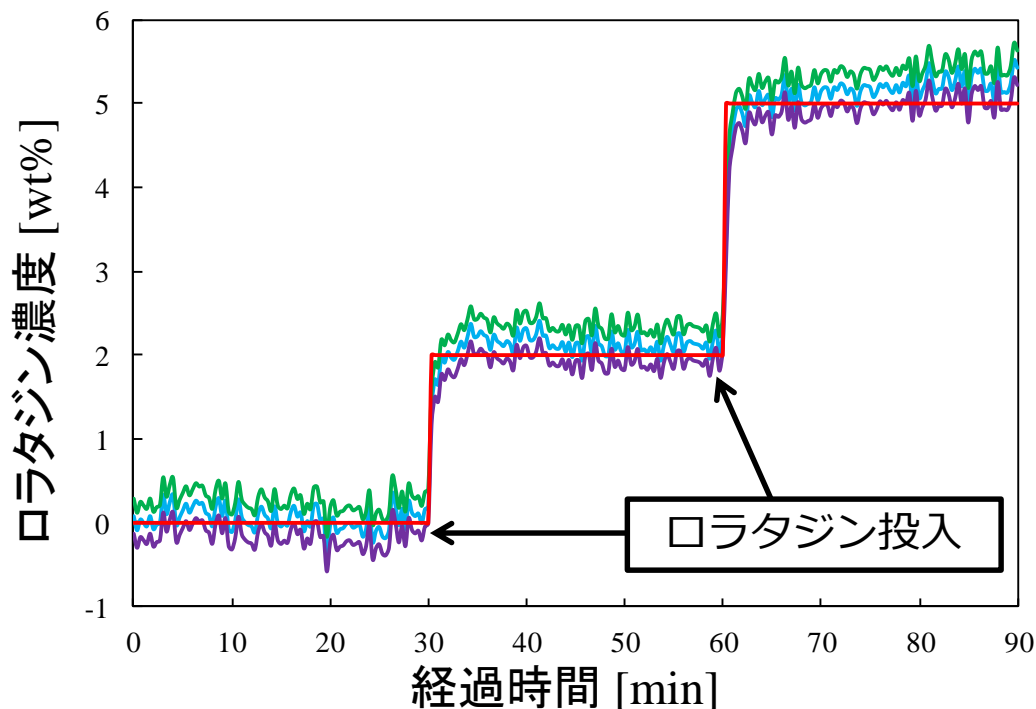
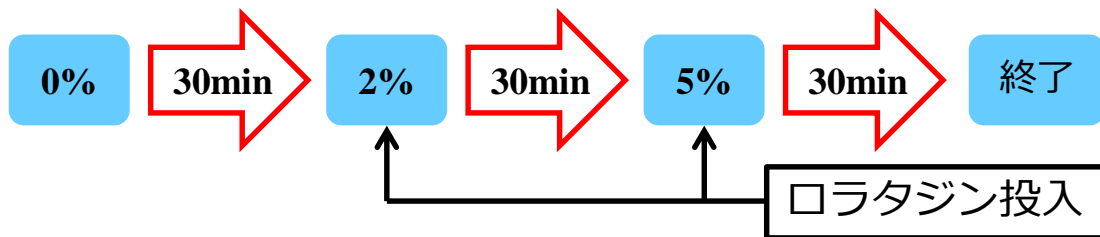
標準偏差：0.1135%

$R^2 = 0.9956$



プロセスモニタリング事例 – 混合工程 –

- 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

- プロセスモニタリングの概要
- プロセスモニタリング事例 –混合工程–
- プロセスモニタリング事例 –造粒工程–
- プロセスモニタリング事例 –乾燥工程–
- まとめ

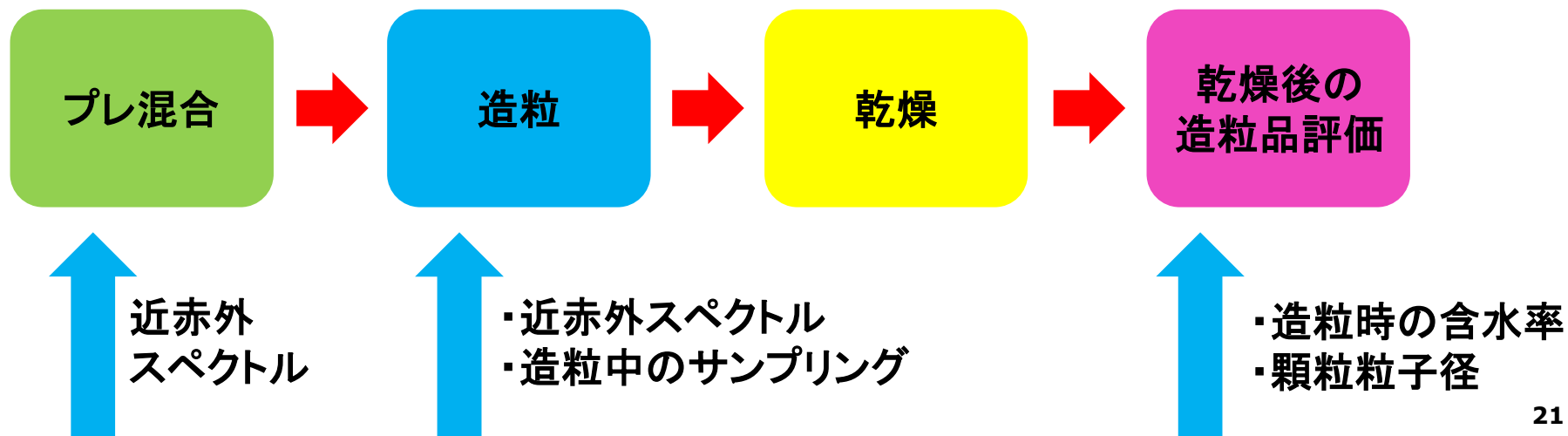
プロセスモニタリング事例 – 造粒工程 –

試料成分比率

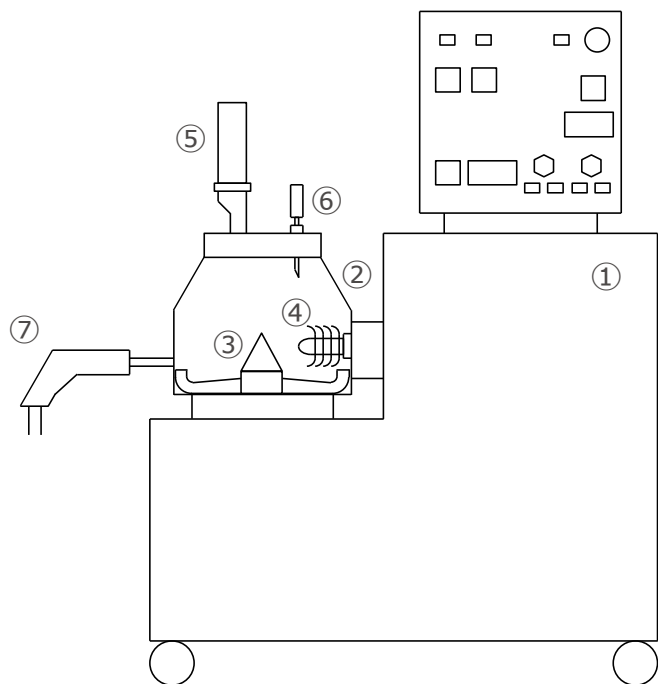
成分	処方量 [g]	処方量 [%]
無水乳糖	336	67.2
コーンスターチ	144	28.8
HPC-L	20	4.0
合計	500	100

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



■ バインダ投入口の追加



造粒前

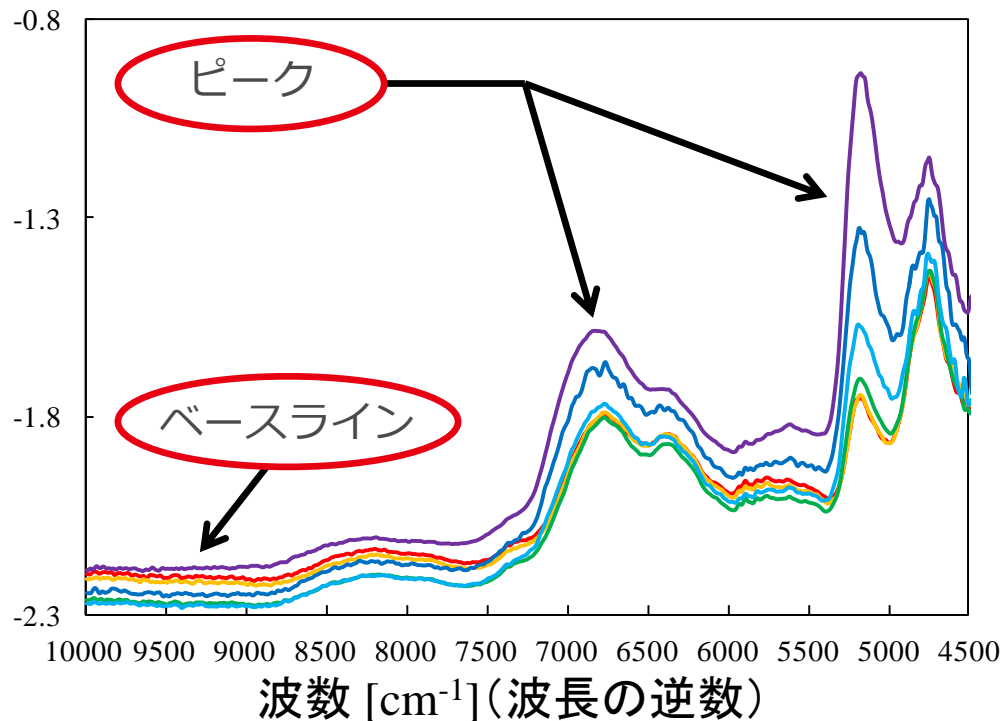


造粒後

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

プロセスモニタリング事例 – 造粒工程 –

- 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

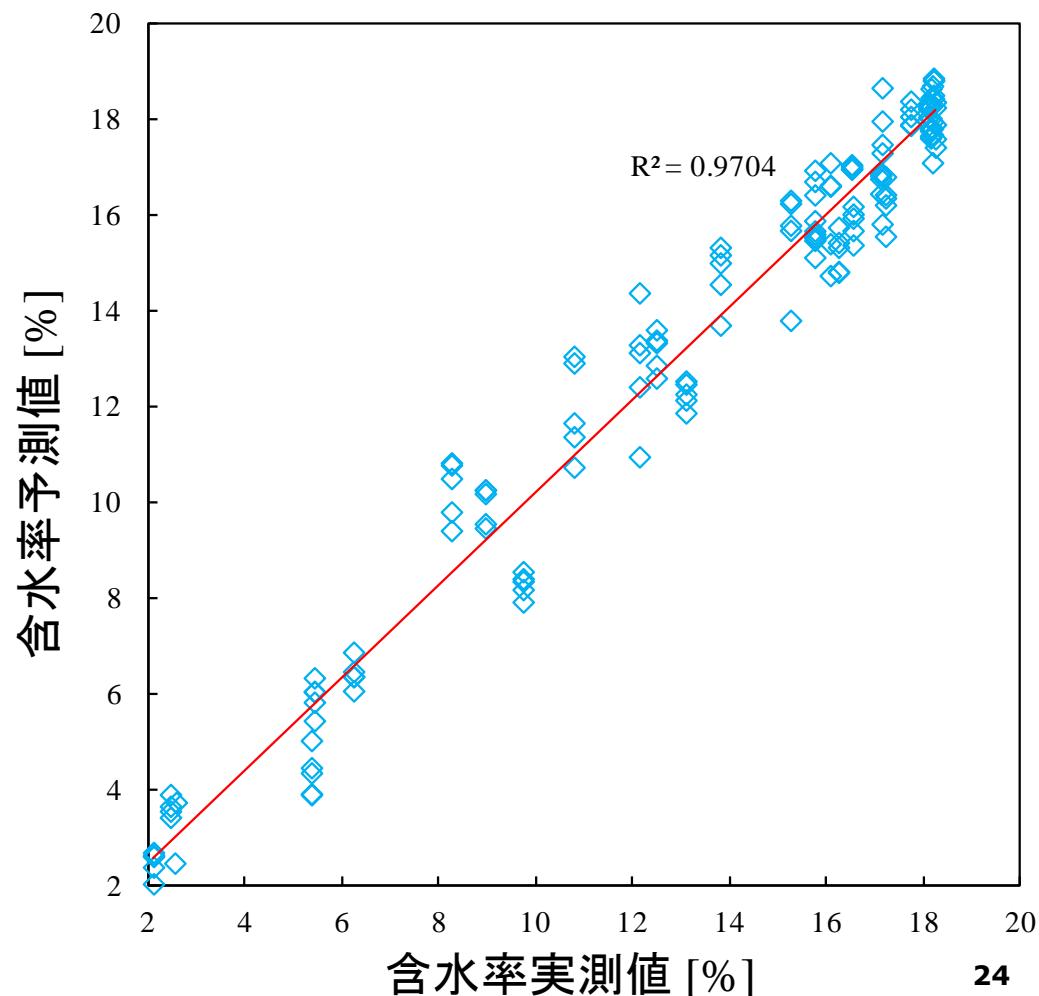
プロセスモニタリング事例 – 造粒工程 –

- 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 [%]

標準偏差：0.91%

$R^2 = 0.9704$

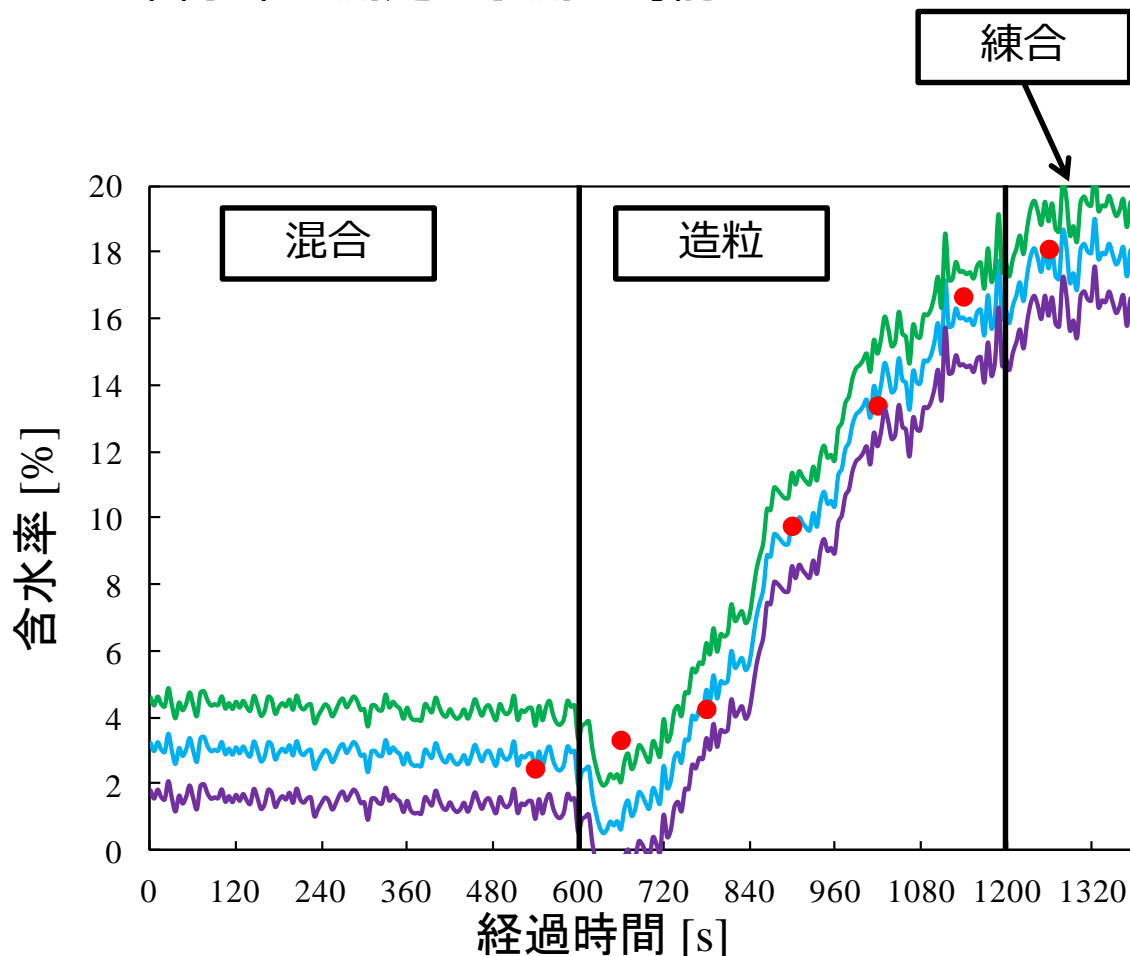


プロセスモニタリング事例 – 造粒工程 –

- 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



- 予測上限値
- 予測値
- 予測下限値
- 実測値

- プロセスモニタリングの概要
- プロセスモニタリング事例 –混合工程–
- プロセスモニタリング事例 –造粒工程–
- プロセスモニタリング事例 –乾燥工程–
- まとめ

プロセスモニタリング事例 – 乾燥工程 –

試料成分比率

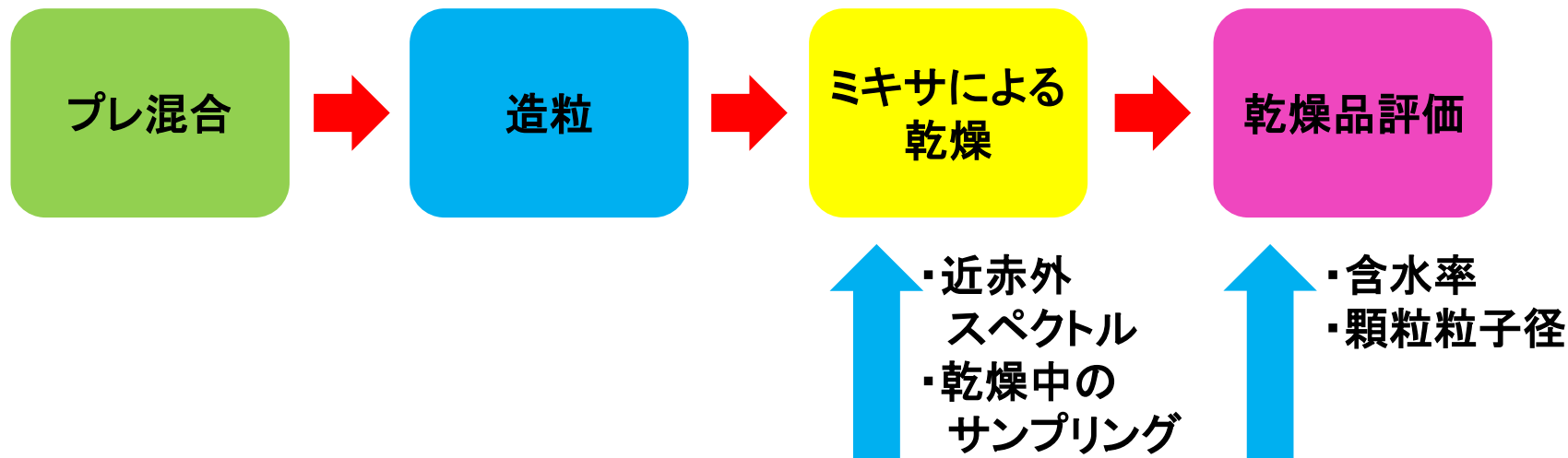
成分	処方量 [g]	処方量 [%]
無水乳糖	336	67.2
コーンスターチ	144	28.8
HPC-L	20	4.0
合計	500	100

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

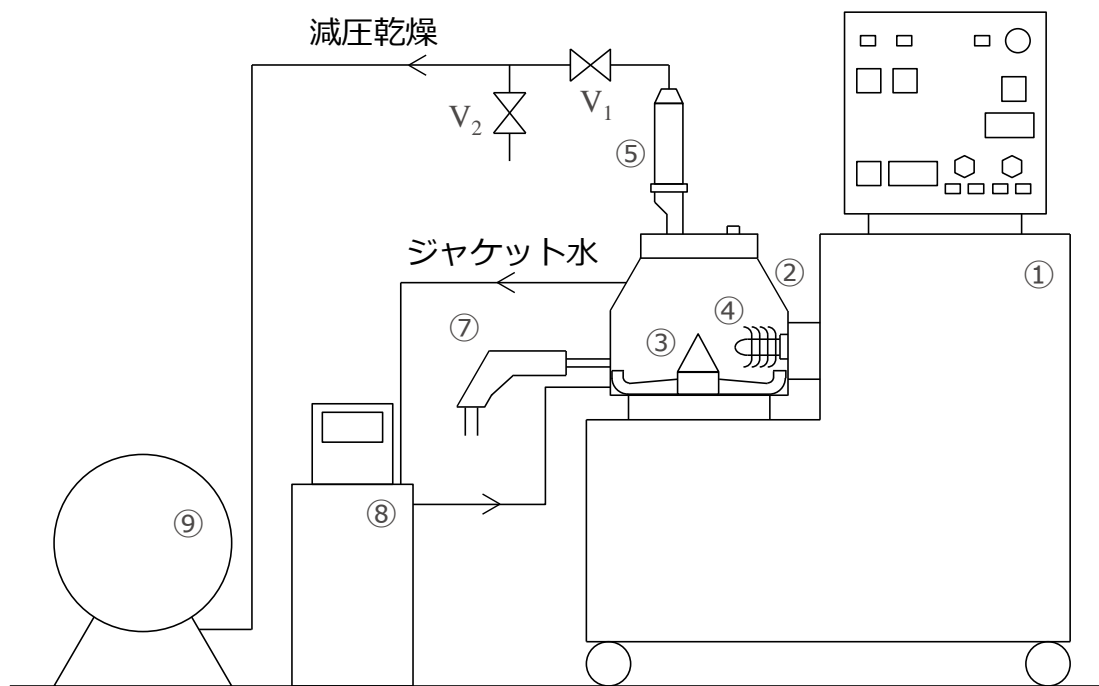
乾燥工程条件

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
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



プロセスモニタリング事例 – 乾燥工程 –

- 造粒後に加熱、吸引しながら攪拌することで乾燥
- ジャケット水による加熱
- 水蒸気の吸引



乾燥前

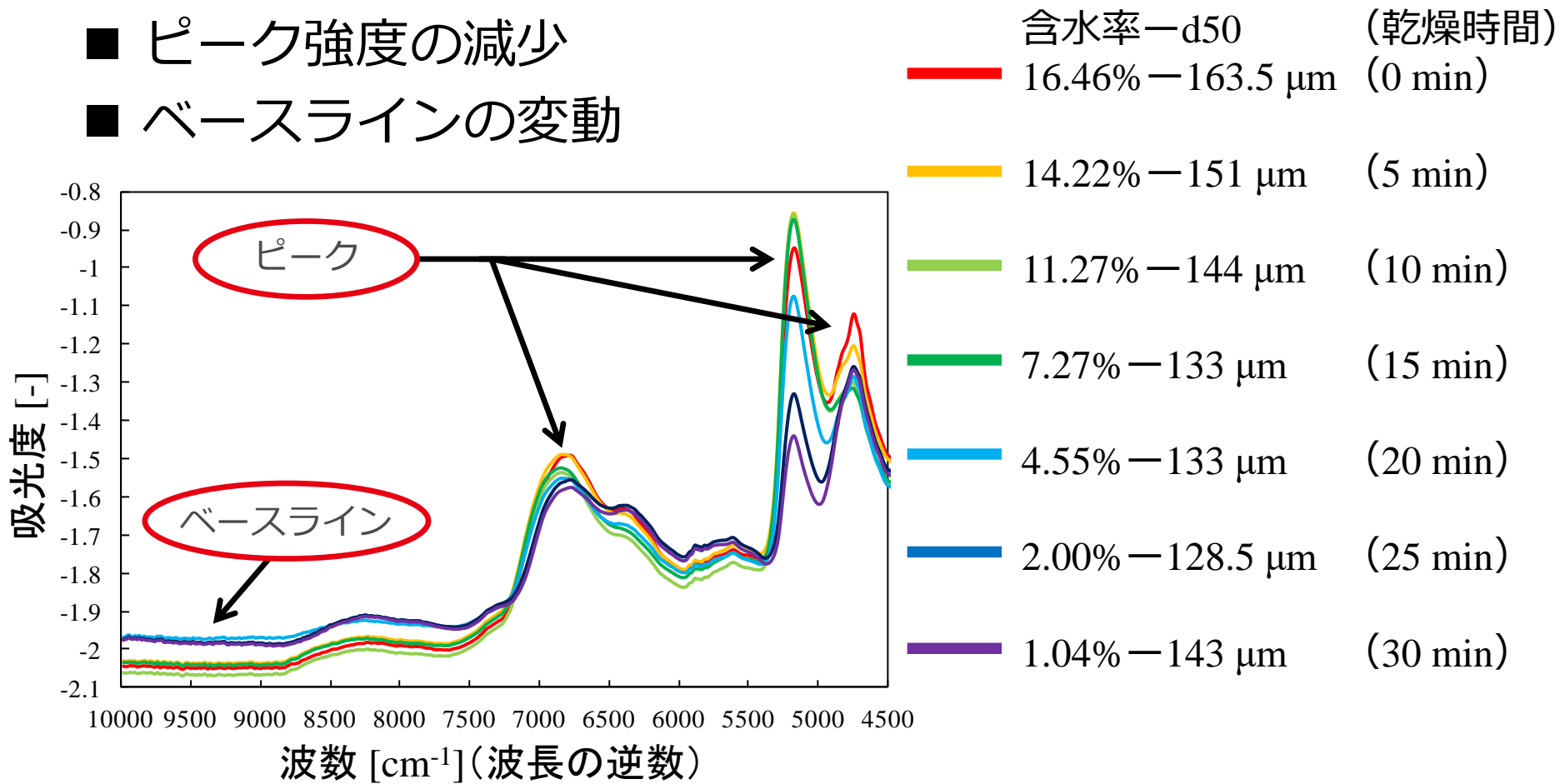


乾燥後

- 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
- ⑧ 温調機
- ⑨ 真空ポンプ

プロセスモニタリング事例 – 乾燥工程 –

- 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

プロセスモニタリング事例 – 乾燥工程 –

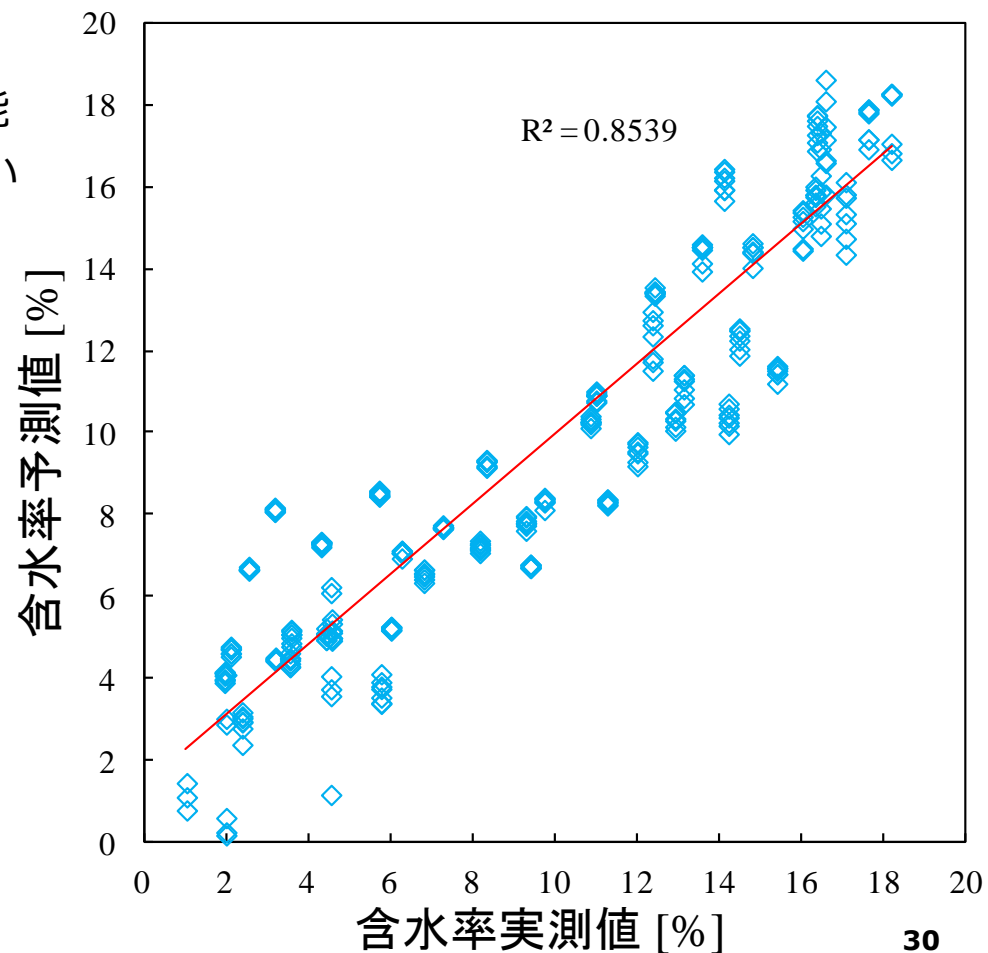
- 含水率のPLS検量モデル
- 理論値（実測値）に対するスペクトルからの予測値の精度を表している
- 直線性が高い
- R^2 値は造粒のモデルより低い
が
 $R^2=0.8$ 以上でありモデルとして使用可能
- 造粒のモデルより標準偏差の値は大きい
- ミキサでの乾燥は不安定な要素が多く
誤差が発生しやすい

- 含水率の測定・予測は可能

目的変数：含水率 [%]

標準偏差：2.03%

$R^2 = 0.8539$

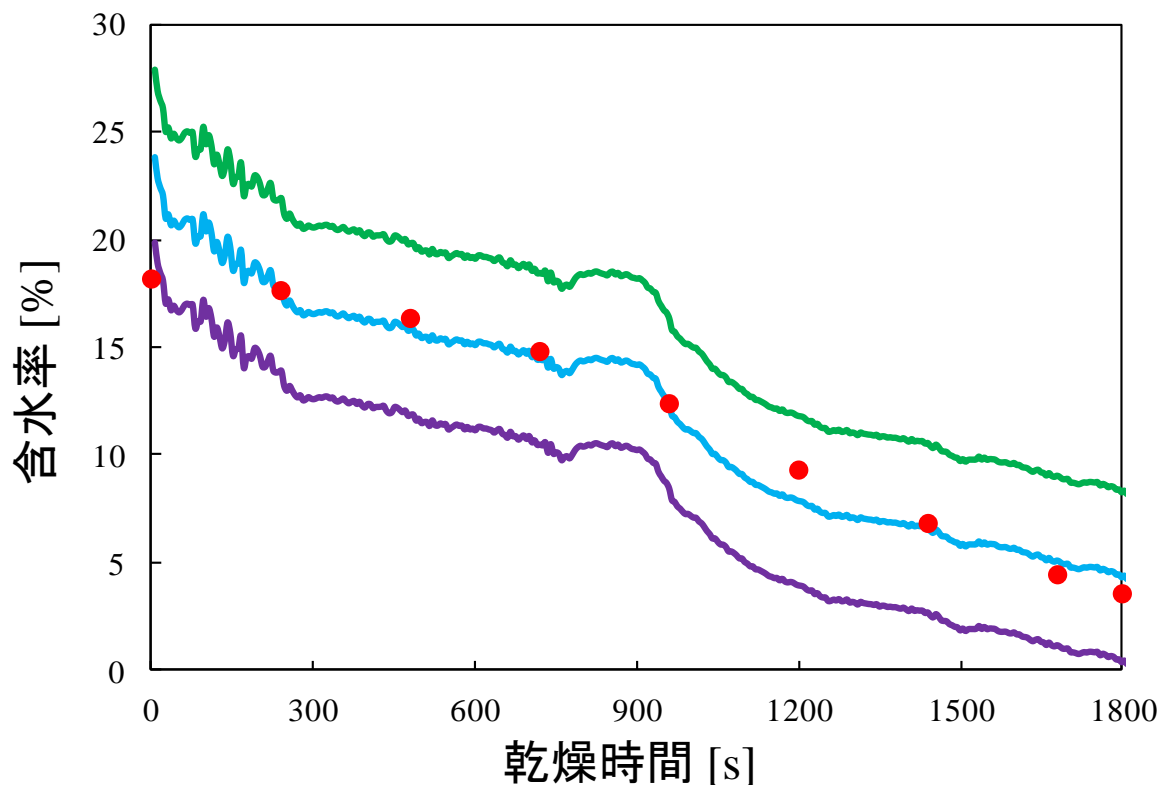


プロセスモニタリング事例 – 乾燥工程 –

- 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

- プロセスモニタリングの概要
- プロセスモニタリング事例 –混合工程–
- プロセスモニタリング事例 –造粒工程–
- まとめ

プロセスモニタリング まとめ

- 近赤外スペクトルを利用した粉体特性の測定
事例) 混合工程・造粒工程におけるモデル作成
・含水率と成分濃度を高精度で測定
- 非破壊・非接触測定
近赤外スペクトルによる測定ではサンプリング不要
装置内処理中に直接測定が可能
- 連続的な測定
常にモニタリングを行い、リアルタイムの監視が可能

プロセスモニタリング技術の適用

■ 物性測定

粉体特性の測定 ⇒ 液量、成分濃度、成分均一性等

サンプリング作業の省略

■ 非破壊・非接触測定

装置内での完結

外気に晒さずに測定 ⇒ 取り扱いの難しい粉体への適用

■ 連続的な測定

連続的に供給、排出を行う工程への適用

終点管理、エラー検知