

音響（Acoustic）などを利用した製剤製造プロセス制御の現状と課題

万有製薬 製剤研究所 青木真司

1. はじめに

医薬品には常に高度な品質が求められることはよく知られている．その品質を確保するため、古くから最終製品を液体クロマトグラフィーなどの分析技術を用いて評価しており、現在もそれは継続されている．しかし、最近の分析技術、計測技術の発展により、より高度な品質の確保が可能になってきた．最終製品の品質を調べるだけでなく、新たな分析技術、計測技術を駆使して製造プロセスをモニタリング・コントロールすることにより、中間製品の段階から高度な品質が確保されていることを確認しながら製造を進める方法が一般的になりつつある．例えば NIR（近赤外線）を用いた工程管理はその良い例であり、医薬品のより高度な品質を確保するための新技術として多くの製造プロセスで NIR の活用が検討されている．

しかし、NIR 以外にも、画像解析、機械の消費電力、音、光音響などを用いた新たな分析手法の適用は可能である．例えば、音を用いた場合、医薬品の製剤プロセスにおいては、粒子製造過程において、粒子同士が互いの衝突や摩擦により装置系外へ大きな音を放射している．この放射音を分析できれば、医薬品製造プロセスのモニタリングやコントロールができる可能性がある．なお、ここで取り扱う放射音は二種に分けることができ、一つはマイクロフォンなどで検出される可聴音であり、もう一つは非可聴域における微弱な高周波音である．この高周波音波は弾性波と呼ばれる音響放出として現れ、固体材料中を容易に伝播し、Acoustic Emission（AE）センサーにより検出される．AE は可聴音の計測と比較してノイズの影響が小さく、装置壁面に取り付けて測定（系外からの測定）ができるなどの長所がある．以下では、音響計測に基づいた工程制御例を紹介し、その課題と展望について述べる．

2. 製剤分野における Acoustic の利用（可聴音を用いた糖衣工程の制御）

可聴音を利用したプロセス制御の検討例は非常に少ないが、1980年に脇本ら¹⁾が可聴音を用いた糖衣工程の自動化検討を行っている．当時、通気型コーティング機は普及しておらず、パン型コーティング機が用いられていた．Figure 1 にこの検討で用いられたパン型コーティング装置の構成図を示した．糖衣工程中に発生

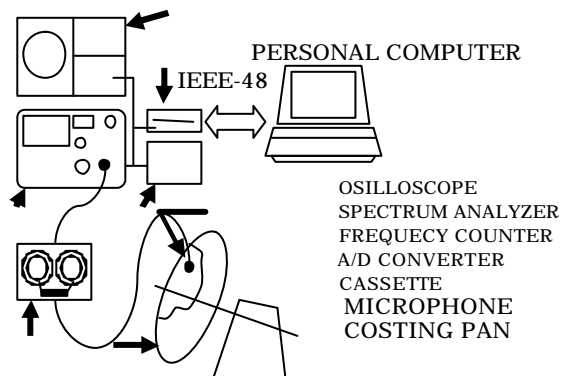


Figure 1 Schematic Diagram of Equipment

する音をマイクロホンで集録し、周波数分析を行うことにより工程のモニタリングを可能にしている。

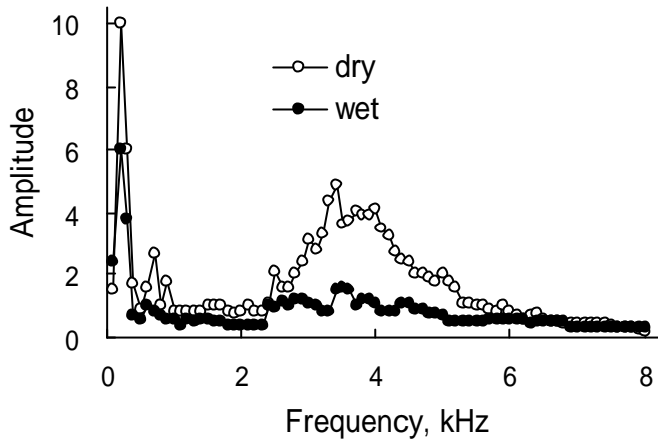


Figure 2 Comparison of Power Spectrum

糖衣液の添加もスプレーではなく、柄杓などが用いられていた。糖衣は糖衣液の添加による錠剤の湿潤と熱風による乾燥の繰り返しにより形成されるが、その工程の繰り返しの中で、錠剤が乾燥している状態ではあたかも雨音のような可聴音が聴けるが、糖衣液をかけて錠剤を湿潤させるとその音は全く違ったものとなる。その音の違いをパワースペクトルの比較により

Figure 2 に示した。この違いを利用することにより糖衣液をかけるタイミングや乾燥時間の制御を行なっている。

3. Acoustic を用いた製造プロセス制御 (Acoustic Emission を用いた工程制御)

1) 造粒工程

- 流動層造粒機

流動層造粒機のモニタリングやコントロールに関して、日本では多くの検討がなされて

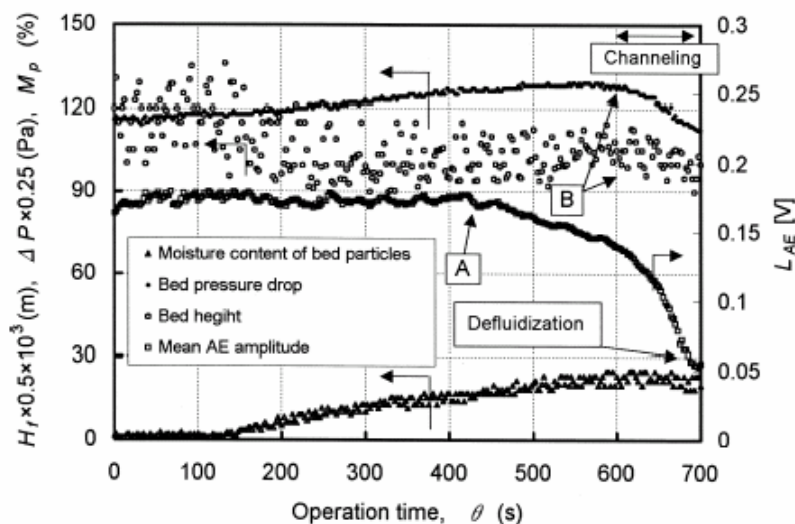


Figure 3 Changes in mean AE amplitude, bed pressure drop and bed height with increased moisture content in fluidized bed (sample: L, $U_s=1.0 \text{ ms}^{-1}$, $W=0.9 \text{ kg}$)

きた。赤外線吸収式水分センサー(層内粒子の水分測定)^{2,3)}、超音波変位センサー(層高の測定)⁴⁾、CCDカメラ(凝集粒子径の測定)^{5,6)}などがその代表的な例として挙げられる。これらの検討と時期をほぼ同じくして辻本ら⁷⁾はAEセンサーを用いた検討を行った。この検討では試料として異なる三種類の平均粒

子径 (d_{50} : 232 μm , 432 μm , 563 μm) を持つセルロース球形粒子を用い、流動化空気速度、仕込み量、粒子水分などと AE との関係を調査している。流動化空気速度、仕込み量などの増加に伴い AE は増加することが確認され、粒子水分についてはある一定の水分値までは AE は変化しないが (AE 生成について促進と低下要因がほぼ等しい)、それ以上の水分に到達すると急激に低下することを明らかにしている。その一例として Figure 3 に加湿に伴う粒子層高、層内の圧力損失と AE の関係を示した。これらの結果は AE により粒子の流動状態をモニタリングすることが可能であることを示唆している。更に転動流動層造粒機の場合にはローターディスクの影響も AE によりモニタリングできることを示唆した。

これらの検討結果は AE を用いて流動層造粒法のモニタリングやコントロールが可能であることを示しているだけでなく、筆者らは言及していないが、流動層コーティングなどへの適用も可能であると思われる。しかしながら、AE に及ぼす粒子成長や粒子強度などの影響が未検討であり、更に操作終点などをどのように特定するのかなど、今後の課題も残っている。

- 攪拌造粒機

攪拌造粒機のモニタリングやコントロールについては攪拌羽根の消費電力⁸⁾、CCD カメラ⁹⁾ などを用いた検討が代表例として挙げられる。AE を用いた検討は少なく Mark ら¹⁰⁾ などの報告が散見されるのみである。彼らは種々の造粒液量における造粒時間と AE (30kHz, 70kHz, 150kHz) の関係、造粒液量と AE の関係、及びその再現性について検討した。AE の周波数により AE の大きさは非常に異なっており、適切な周波数を選択することが重要であることが明らかにされたが、一方で再現性に問題があることが示唆された。更にそれらの結果を用いて AE により粒度分布、圧縮特性、顆粒の流動性指数、錠剤硬度などが予測可能か否かを検討したが、いずれもあまり良い予測性が得られていない。

攪拌造粒法の場合、造粒の進行が速いため、基本的にモニタリングが難しいこと、造粒機壁への粉末の付着などがあるため AE の計測に影響を及ぼす懸念があることなど AE の適用が困難な点が多い。この検討においても AE を用いた攪拌造粒法のモニタリングが難しいことが具体的に示されているように思われる。

2) 打錠工程

最近の打錠機には殆ど圧縮圧計測器が取り付けられている。また、上杵と下杵の圧力を別々に測定することにより圧力伝達も計測できる打錠機も多い。更にはスクレーパー圧力や CCD カメラでスティッキングのモニタリングが可能な打錠機も市販されている。打錠工程は夜間に無人で運転できるよう様々

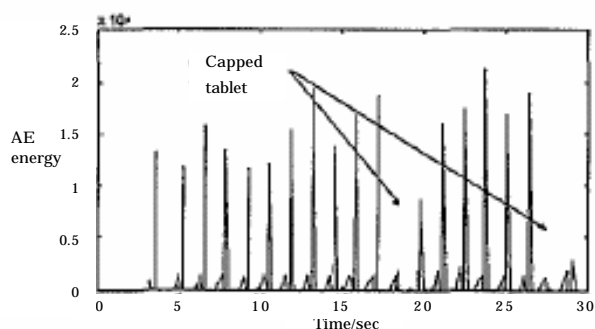


Figure 4 AE energy from 20 successive compression cycles of tablet production

な検討が加えられてきたため，モニタリングやコントロールの完成度が高い製剤機械であると言える．AE を用いた圧縮工程の検討も Patel ら¹¹⁾，Waring ら^{12) 13)} などの報告がある．Waring らは塩化ナトリウム，パラセタモール，乳糖などを試料として用い，圧縮過程における臼中粉体の再配列が AE により分かることを示した．また圧縮速度，滑沢，及び錠剤重量と AE との関係なども明らかにした．しかし，これらの検討は粉末のキャラクタリゼーションなどを目的とした研究であり，打錠機のモニタリングやコントロールという観点での研究ではなかった．今年になり Joe Au ら¹⁴⁾ は AE を用いることによりキャッピングのモニタリングが可能であることを報告した．精度上の課題も残るようであるが Figure 4 に示したようにキャッピングの発生がモニタリングできている．キャッピングは圧力計や CCD カメラなどでは検出できないため，今後の展開が期待される．

4. Acoustic を利用した技術の課題

AE は材料内の応力集中に敏感に反応するため，欠陥検出や強度推定などの材料評価に，また，破壊の進展過程をモニタリングできるので稼働中の構造物の保守検査に，非破壊検査法として実用化されている．医薬品製造分野においても Dr. Reed が紹介したような実用化に非常に近い技術も確立されてきている．しかし，前述のように固形剤の医薬品製造分野においては AE の利用は未だ検討段階にある．これにはいくつかの理由があるが，その一つとして，粉体層のような集合体の挙動から発せられる AE は非常に多くの情報が混在したものであることが挙げられる．具体的には粒子の大きさ，粒子 - 粒子間の摩擦，装置壁 - 粒子間の摩擦，粉体層の粒子密度など様々な要因が AE に影響を及ぼすことが知られている．AE を用いて製造工程のモニタリングやコントロールを行なうためには，それらの中から特定の現象から発せられる AE を分離，抽出する必要がある．このような音の分離技術は未だ難しい技術の一つであり，今後の分析技術の発展が期待される．また Active Acoustic や可聴音など別の Acoustic なども検討の余地があるのではないだろうか．更には AE の利用方法について，制御という点を考慮しなければ適用の幅が広がるように思う．例えば熟練したオペレーターは工程の異常を音で聞き分けることができる．熟練のオペレーターの耳の代りに AE や可聴音で工程のモニタリングを行い，通常とは異なったシグナルが検出された場合，なんらかの変化または異常があったこと考えることができる．このように音響を用いた工程の監視システムも有用な Acoustic の利用法であると思う．Acoustic はリアルタイムな情報が得られること，非破壊であり，安全性が高く，無菌，耐久性があることなど多くの利点がある．新たな計測技術，音の分離技術などの発展により Acoustic が有効に活用されることを期待する．

5. おわりに

製薬企業では高度な医薬品を製造し続けるため，常に新たな分析技術が検討されており，本シンポジウムではその中から NIR，Photo-Acoustic，Acoustic などを取り上げたが，そ

れらはほんの一例に過ぎない。医薬品を製造するプロセスは薬の合成から、製剤の製造まで非常に多岐に渡る。この多岐に渡るプロセスを一つ一つ理解し、モニタリングし、コントロールするためには、当然多種多様の分析技術が求められる。新技術の開発または業種の壁を越えた分析技術の展開が期待される。

6. 参考文献

- 1) 脇本彪, 竹田明美, 大塚昭信, 粉体工学会誌, 17 (1980) 693
- 2) S. Watano, Y. Sato, K. Miyanami, J. Chem. Eng. Jpn., 28 (1995) 282
- 3) S. Watano, T. Fukushima, K. Miyanami, Powder Technol., 81 (1994) 161
- 4) S. Watano, K. Miyanami, Powder Technol., 83 (1995) 55
- 5) P.J. Rue, P.M. R. Barkworth, P. Ridgway-Watt, P. Rough, D.C. Sharaland, H. Seager, H. Fisher, Int. J. Pharm., Technol. Prod. Manuf., 1 (1979) 2
- 6) M.J. Waring, M.H. Rubinstein, J.R. Howard, Int. J. Pharm., 36 (1980) 29
- 7) H. Tsujimoto, T. Yokoyama, C.C. Hung, Isao, Sekiguchi, Powder Technol., 113 (2000) 88-96
- 8) K. Terashita, S. Watano, K. Miyanami, Chem. Pharm. Bull., 38 (11) (1990) 3120-3123
- 9) S. Watano, T. Numa, I. Hoizumi, Y. Osako, Euro. J. Pharm. Biopharm., 52 (2001) 337-345
- 10) M. Whitaker, G.R. Baker, J. Westrup, P.A. Gouding, D.R. Rudd, R.M. Belchamber, M.P. Collins, Int. J. Pharm., 205 (2000) 79-91
- 11) C.I. Patel, J.N. Staniforth, M. Lindley, Int. J. Pharm., 39 (1987) 93-99
- 12) M.J. Waring, M.H. Rubinsten, J.R. Howard, Int. J. Pharm 36 (1987) 29-36
- 13) M.J. Waring, M.H. Rubinsten, J.R. Howard, Int. J. Pharm 40 (1987) 15-22
- 14) Y.H. Joe Au, S. Eissa, B.E. Jones, Ultrasonics, 42 (2004) 149-153