


 解説

## 医薬品の製造プロセスおよび品質評価への 熱浸透率センサーの利用

米持悦生

(受取日：2008年4月14日，受理日：2008年5月23日)

### Application of Thermal Effusivity Sensor to Evaluate the Manufacturing and Quality of Pharmaceuticals

Etsuo Yonemochi

(Received April 14, 2008; Accepted May 23, 2008)

Thermal effusivity relates to a material's ability to transfer heat. Applications of thermal effusivity sensor to evaluate the manufacturing and quality of pharmaceuticals are reviewed. The sensors use the thermal effusivity of samples to distinguish between water and powders with sensitivity down to 0.25 % moisture. Thermal effusivity can improve drying process control by providing real-time feedback about sample moisture content. The blending process and the optimal blending time for an experimental product were studied using a blender equipped with thermal effusivity sensors. The data obtained with thermal effusivity sensors was closely related to the current methodology using collected samples. Thermal effusivity measurements are an efficient tool to monitor real time blending behavior of pharmaceutical blends. In addition, optimal blending time can be determined using these sensors.

Keywords: thermal effusivity; pharmaceutical powder; manufacturing process

#### 1. はじめに

医薬品，特に固形製剤である錠剤は，**Fig.1**に示すような工程により製造される。具体的には，まず原料の粉体は，混合，造粒，乾燥され，好ましい粒子サイズ（顆粒）に加工される。<sup>1)</sup> 続いて，顆粒となった粒子は，圧縮成形（打錠）され，錠剤となる。さらに，この錠剤は，好ましい溶解特性の付与のため表面をコーティングされる。この後，包装され製品となる。このような製造工程において，注意を要する品質特性は混合均一性，含量均一性，粒度分布，溶出プロファイル，安定性などである。

混合工程は，続く造粒工程でのリスクを抑えるための重要な工程であり，主薬や賦形剤，崩壊剤など原料粉体を均一に混合する必要がある。混合状態に影響を与える要因には，混合時間，混合操作の終点決定，混合機の回転速度などが挙げられる。医薬品製造では混合時の攪拌機内の様子をオンラインで把握するための，高速で高精度な評価手段が非常に有用であり，これまでも分光学的ないくつかの方法が利用されている。<sup>2)</sup> 例えばNIRの光ファイバーセンサーを取り付けて測定した報告例などでは，センサーを取り付けた測定ポイントにおける各成分の含量変動から混合終点の判定を行っている。<sup>3)</sup> すなわち，混合初期は各成分（主

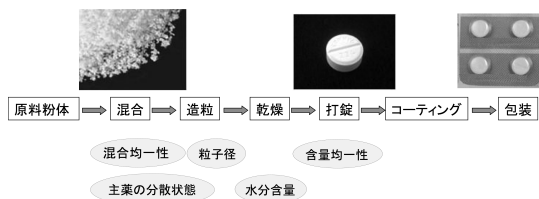


Fig.1 Manufacturing process of pharmaceuticals and parameters for quality assurance.

薬や賦形剤、結合剤)の含量が仕込み量からずれており、均一に混合されていない状態だが、混合時間の経過に伴い、理論値へと収束することを利用して。さらに造粒工程では、造粒不足や造粒過剰によって粒子形状、サイズ、主成分の含量など、物性が大きく変化するため、錠剤品質を決定する重要な工程と考えられている。すなわち、出来上がった錠剤中の主成分の含量均一性に問題が生じないように、妥当な造粒条件や整粒条件を設定し、粒度分布を適正に維持管理する必要がある。これに続く打錠工程は、錠剤製造の中心工程であるが、含量均一性などはここまでの工程では決まってしまう。よって、先行工程で不具合が生じた場合、いくら打錠工程で製造工程管理手法を適用しても当該ロットの品質改善にはならない。このように、医薬品製造においては、種々のオンライン評価手法を用いて、各製造工程、特に混合・造粒の工程をリアルタイムに評価すること、すなわち、工程中の中間製品の状態を把握することが重要と考えられている。

前述した近赤外センサーのような分光学的な手法は、日本薬局方にも収載の方向で進められており、医薬品製造関係では注目されている。<sup>4)</sup>しかし近赤外スペクトルを利用する方法は、迅速かつ非破壊分析ができる点で優れているが、試料の物理的性質(粒子径、錠厚など)がスペクトルに対して複雑に影響するため、ケモメトリックスによるデータ処理・キャリブレーションに多大な労力が必要とされ、製造現場では十分普及しているとはいえない。このような状況下、汎用性の高い中間製品の品質評価手法が望まれている。最近、非破壊、オンラインでの品質評価手段として、物質の熱浸透率(Thermal Effusivity)を利用した方法が注目されている。<sup>5)</sup>本稿では、固形錠剤製造プロセスにおける混合工程、造粒工程への、熱浸透率センサーの応用例について紹介する。

## 2. 熱浸透率測定法と評価可能な物性値

物質の熱伝導率  $k$  はフーリエの式(1)によって定義される。

$$\frac{Q}{A} = -k \text{ grad } T \quad (1)$$

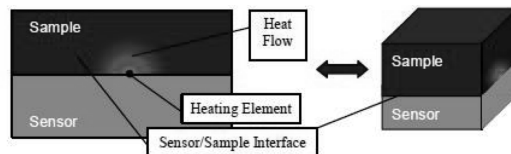


Fig.2 Basic representation of testing using the modified transient hot wire technique.

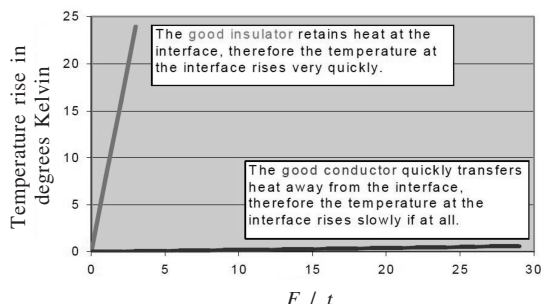
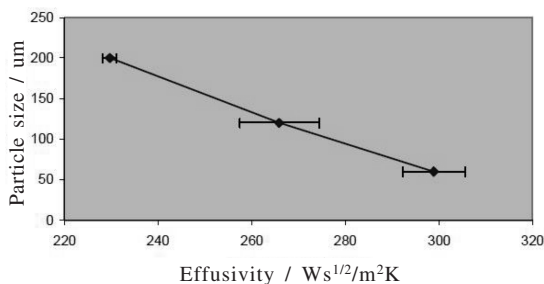


Fig.3 Temperature rise versus some function of time at the sensor/sample interface for a good thermal insulator and a good heat conductor.

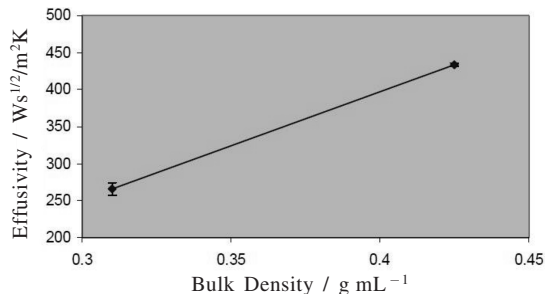
ここで、 $Q$ は物質の各点における熱流、 $A$ は熱流に垂直な断面積、 $T$ はその点の温度である。定常状態においては、熱伝導率  $k$  は  $Q/A$  と温度勾配  $\text{grad } T$  から求められる。 $Q$ を電気的な発熱量として与え試料内の温度勾配を測定すれば、(1)式より熱伝導率が求められることになるが、実際には試料の熱流を直接求めることは難しいため、熱伝導率既知の標準物質を用いることになる。医薬品製造用には、Modified hot wire technique を利用したセンサーが用いられている。<sup>6)</sup>(Fig.2) このセンサーは、表面に薄いHot wireがついている構造であり、ここに一定量の電流を流すことにより、接触している試料に熱を加えられるようになっていく。測定時、試料がHot wireからの熱を吸収し、同時にセンサーと試料の界面での温度は上昇する。Fig.3は、センサー加熱後の換算時間( $\sqrt{\text{time}}$ あるいは $\ln(\text{time})$ )における、センサーと試料界面での温度上昇を模式的に示したものである。熱伝導率の高い試料は界面の温度上昇がゆるやかであり、熱伝導率の低い試料では温度が急激に上昇する。この界面での温度の上昇速度は、試料の熱伝導性に逆比例することが知られており、(2)式のように表される。

$$k \text{ (and } Eff) \sim \frac{d\Delta T}{dF(t)} \quad (2)$$

ここで、 $k$ は熱伝導率 ( $\text{W m K}^{-1}$ )、 $Eff$ は熱浸透率 ( $\text{Ws}^{1/2}/\text{m}^2\text{K}$ )、 $\Delta T$ はセンサーと試料界面での温度変化、 $F(t)$



**Fig.4** Influence of particle size of microcrystalline celluloses on thermal effusivity.



**Fig.5** Influence of bulk density of microcrystalline celluloses on thermal effusivity.

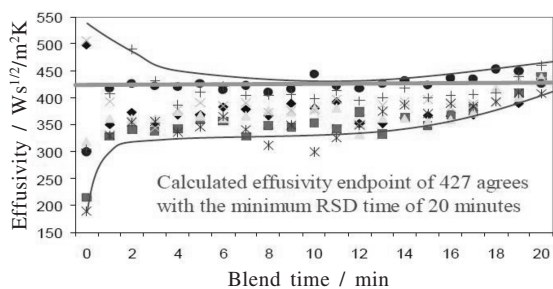
は時間の関数、例えば $\sqrt{t}$ や $\ln(t)$ 、 $d\Delta T/dF(t)$ はセンサーと試料界面での温度の変化速度である。

熱伝導率が既知の試料について、一定量の電流を Hot wire に流し、センサーと試料の界面での温度上昇速度を測定することにより、装置定数が求められる。この場合、Hot wire に加えられた熱はすべて試料に伝達されるように、センサー背面には断熱材が用いられている。いくつかの標準物質を用いて装置を校正した後、目的試料の温度上昇速度を測定することにより、熱伝導率あるいは熱浸透率が求められる。熱浸透率 (*Eff*) は、式(3)で表される。

$$Eff = \sqrt{k\rho c_p} \quad (3)$$

ここで、 $\rho$ は密度 ( $\text{kg m}^{-3}$ )、 $c_p$ は比熱容量 ( $\text{J kg}^{-1} \text{K}^{-1}$ ) である。熱浸透率センサーは、測定する物理量が温度であるため、粉体・液体・半固体など測定対象を選ばない点の特徴である。本センサーは、装置構成がシンプルで測定セルを必要としないため、測定対象のサイズが不問であり、製造用機械への設置が容易である。また、測定が数秒で終了するため、製造時のオンライン測定に利用可能である。

一般的に固体医薬品の製造プロセスでは、試料は粉末であることが多い、すなわち、試料粒子の粒子間の熱伝導状態の変化により熱浸透率は変化することになる。具体的には、粒子サイズ、粒子形状、粒子密度、水分含量などが、熱浸透率に影響を及ぼすと考えられる。**Fig.4**は、熱浸透率に及ぼす粉体試料(グレードの異なる結晶セルロース)の粒子径の影響を示したものである。<sup>7)</sup> **Fig.4**からも明らかのように、小さな粒子ほど、熱浸透率が高いことがわかる。これは、実際の粉体試料中には多くの空隙、すなわち空気が存在することと関係している。**Fig.5**は、結晶セルロースのかさ密度と熱浸透率の関係を示したものである。密度の高い、空隙の少ない試料ほど熱浸透率が高いことが、この図から明らかである。ここで示した結果は、熱浸透率が粉体試料の物性変化を鋭敏に反映していることを示していると考えられる。以下、実際の製造プロセスでの、熱浸透率

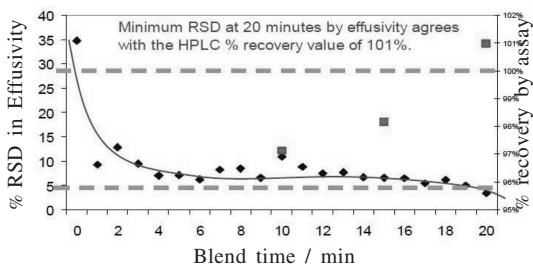


**Fig.6** Average effusivity versus blend time for pharmaceutical ingredients. Symbols indicates the data collected at different sampling points.

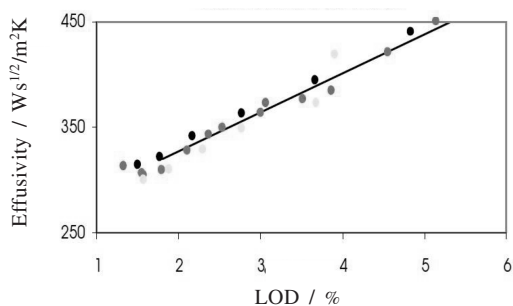
の評価例を挙げる。

### 3. 粉体試料の混合工程への熱浸透率測定の応用

**Fig.1** に示したように医薬品の製造プロセス中には、先ず原料粉体の混合が行われる。この工程で混合試料中での主成分の含量が不均一であった場合、最終製品(錠剤など)に含まれる、主成分の含量均一性の保証は不可能である。**Fig.6**には、主成分を含め5種類の粉体を混合する場合における、試料の熱浸透率の変化を示した。<sup>8)</sup> この実験は、粉体層中の異なる7か所に設置されたセンサーで検出された熱浸透率を測定したものであり、各記号は七つのセンサーから得られた各々のデータを表わしている。混合前には、各点の熱浸透率は200から500 ( $Ws^{1/2}/m^2K$ ) とばらつきが大きいことがわかる、混合時間の延長により熱浸透率は収束し、混合20分後には各成分の熱浸透率から計算した値に一致した。この結果は、試料は20分の混合により均一になったと考えられる。**Fig.7**は、各混合時間における混合試料の熱浸透率の相対標準偏差をプロットしたものである。混合前には、30%以上あった熱浸透率の偏差は、混合20分後には5%以下まで低下していた。実際に試料中の主成分の定



**Fig.7** Percent RSD in effusivity versus blend time for pharmaceutical ingredients. ◆: % RSD, ■: % Recovery by assay.

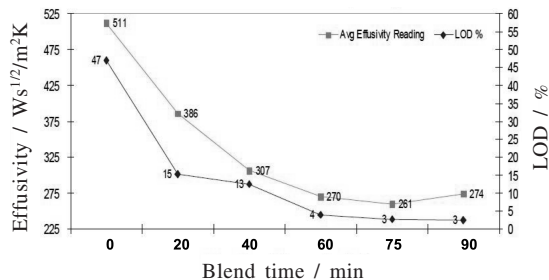


**Fig.8** Thermal effusivity and loss on drying (LOD) correlation of a granulated material dried in a fluidized bed. Symbols indicates different manufacturing batches.

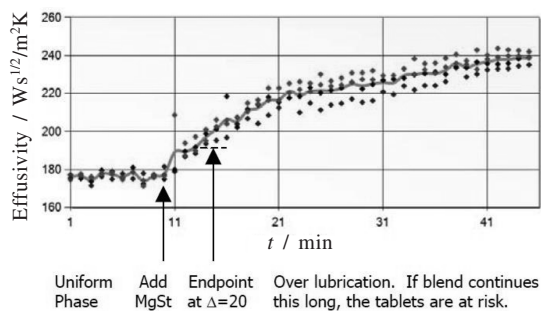
量値を検討した結果、混合20分後の試料中には、主成分が規格通り含有されていることが確認され、センサーによる評価が妥当なものであることが確認されている。

#### 4. 粉体試料の乾燥工程への熱浸透率測定への応用

熱浸透率は、水で1600 ( $W_s^{1/2}/m^2K$ )、粉体で200～800 ( $W_s^{1/2}/m^2K$ )と値が非常に異なるため、顆粒製造時の乾燥工程でも利用されている。<sup>9,10)</sup> 医薬品顆粒の製造には流動層造粒機が使用されることが多い。この装置は、装置下部より圧縮空気を導入し、装置内の粉体層を流動させ、造粒・乾燥する装置である。**Fig.8**は、本装置内での乾燥工程における種々の条件で製造した顆粒（医薬品とポリビニルピロリドン（PVP）の混合物）の水分含量（Loss on drying: LOD）と、熱浸透率の関係を示したものである。<sup>11)</sup> 顆粒の水分含量と熱浸透率が良好な直線関係を示していることが明らかである。また、測定限界を評価した場合、熱浸透率センサーは0.25%という非常にわずかな水分でも検出可能であった。実際の乾燥工程における顆粒（結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、PVPの混合物）の乾燥時



**Fig.9** Thermal effusivity and LOD correlation for a pharmaceutical granulated material in fluidized bed unit.



**Fig.10** Effect of lubrication on the effusivity of pharmaceutical ingredients. Symbols indicates the data collected at different sampling points.

間と熱浸透率及び水分含量の関係を**Fig.9**に示した。装置内の顆粒は、乾燥前には47%の水分を含んでいたが、乾燥60分後には4%まで低下し、その後30分乾燥後でも3%の水分を含んでいた。この顆粒を、熱浸透率センサーにより測定した結果、最初511 ( $W_s^{1/2}/m^2K$ )であった熱浸透率は、乾燥により270 ( $W_s^{1/2}/m^2K$ )まで低下した。このセンサー測定値の傾向は試料の水分含量と良好に一致しており、経時的なサンプリングを行うことなしに、装置内の顆粒の水分含量を見積もることが可能と考えられる。

#### 5. 粉体試料の打錠工程への熱浸透率測定への応用

医薬品原料の混合工程は、**Fig.1**に示した打錠工程の前にも行われる。具体的には、造粒・乾燥により製造された顆粒などを錠剤に圧縮成形する際には、スムーズな打錠のために滑沢剤と呼ばれる潤滑剤が約1%程度顆粒に混合される。この滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム（MgSt）などの塩が用いられることが多い。滑沢剤の添加により顆粒は流動性の良い粉体となる反面、疎水性であるため顆粒の成形性を低下させるなどの副作用を生じるため、混合し

すぎた場合には錠剤の硬度が不十分となる場合や、場合によっては溶解性に影響を及ぼす場合もある。Fig.10は、顆粒にMgStを添加し混合した場合の、熱浸透率の変化を示したものである。<sup>12)</sup> MgSt添加前の顆粒の熱浸透率は約175 ( $Ws^{1/2}/m^2K$ ) だったが、MgStの添加により増加傾向を示し、30分の混合により240 ( $Ws^{1/2}/m^2K$ ) まで増加した。実際の錠剤製造に適した混合時間は、約5分程度であり熱浸透率で20 ( $Ws^{1/2}/m^2K$ ) 程度上昇した点が、最適な混合時間であることがわかる。一定の混合時間ごとに試料をサンプリング・成型し、錠剤の硬度を測定することにより最適な混合時間を検討する方法に比べ、熱浸透率の変化から混合終点を決定する方法は、簡便で非常に有用と考えられる。

### 6. おわりに

熱浸透率測定は非破壊で試料の物性を測定可能である点で、医薬品製造プロセスのこれまで利用されていなかった場面でも応用可能と思われる。本稿では、センサーを混合機に設置した場合での、粉体の混合均一性や滑沢状態の評価例、流動層造粒機に設置した場合での、水分含有量のリアルタイムモニタリング例などを紹介した。本評価法は複雑な現象を捉えたい場合に非常に有用であり、最近では、粉体のローラー圧縮工程での適用例も報告されている。<sup>13)</sup> 測定対象を選ばない熱的な分析方法は、今後ますますその応用範囲を広げていくものと期待される。

### 文 献

- 1) 寺下敬次郎, *Pharm Tech Japan* **21**, 229 (2005).
- 2) 寺下敬次郎, 難波信之, *Pharm Tech Japan* **20**, 1819 (2006).
- 3) 寺下敬次郎, 太田幹子, 国中 泉, *Pharm Tech Japan* **22**, 415 (2004).
- 4) 日本薬局方フォーラム **17**, 88 (2008).
- 5) L. Mathews, C. Chandler, and S. Dipali, *Pharm Technol.* **26**, 80 (2002).
- 6) C. Uher and D. T. Morelli (eds) "Thermal Conductivity", Technomic Publishing (2000).
- 7) S. Dipali, C. Chandler, L. Mathews, P. Adusumilli, S. Lech, S. Daskalakis, and N. Mathis, abstract of AAPS annual meeting (2002).

- 8) P. Adusumilli, A. Tiongson, A. Maitra, S. Maya, S. Lech, and N. Mathis, abstract of AAPS annual meeting (2003).
- 9) E. Nieves, Proceedings of the 2004 IFPAC conference (2004).
- 10) S. Closs, Proceedings of Interphex (2004).
- 11) Y. Roy, S. Closs, N. Mathis, and E. Nieves, *Pharm Technol.* **28**, 21 (2004).
- 12) Y. Roy, N. Mathis, and S. Closs, *Tablets Capsules.* **3**, 38 (2005).
- 13) K. G. Mohamed, C. Ramarao, H. Shamim, and N. Arwinder, *AAPS PharmSciTech* **8**, Article 23 (2007).

### 要 旨

熱浸透率は物質の熱伝導性に関係する物性値である。本稿では、固形製剤製造プロセス及び品質管理への熱浸透率センサーの応用例について紹介する。水と粉体では熱浸透率が大きく異なるため、熱浸透率センサーは0.25%という非常にわずかな水分でも検出可能であった。この性能は、試料のリアルタイムでの水分含量測定が可能であり、乾燥工程のリアルタイム制御が可能であることを示唆していた。粉体試料の混合工程の理解と、最適な混合時間の決定のために、熱浸透率センサーを装備した混合機を用いた混合実験を行った。熱浸透率センサーの値と実際にサンプリングした試料を従来法で定量した結果は、良好に相関した。熱浸透率測定は、医薬品の混合工程のリアルタイムモニタリングには、非常に有効な方法であることが明らかとなった。さらに、本センサーの利用により最適な混合時間の決定がより簡便に可能となった。



米持悦生 Etsuo Yonemochi  
 東邦大学薬学部, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho Univ.,  
 TEL. 047-472-1494, FAX. 047-472-1344, e-mail: yone@phar.toho-u.ac.jp  
 研究テーマ: 医薬品及び医薬品添加剤の物性評価, 製剤工学  
 趣味: 登山, 馬