

称号及び氏名 博士（工学）林 健太郎

学位授与の日付 令和2年3月31日

論文名 「流動層造粒における粒子成長の解析とそのモデリング」

論文審査委員 主査 綿野 哲

副査 小西 康博

副査 岩田 政司

論文要旨

流動層造粒法は、他の造粒法と比較して優れた圧縮成形性と多孔質で速やかな溶解性を有する造粒物が得られるだけでなく、原料の混合、造粒、乾燥などの工程を同一の密閉容器内で行うことができるため、工程数削減、交叉汚染防止ならびに GMP (Good Manufacturing Practice) の観点からも医薬品製造において優れている。しかし、流動層造粒法は粒子運動、液滴生成、液滴と粒子の衝突・付着、湿潤粒子同士の衝突・凝集、乾燥固化及び粒子の解砕・摩耗、といった多くの素過程からなるため、装置内で生じる現象は極めて複雑であり、科学的な解析は十分ではない。

近年の医薬品製造においては、製造プロセスの理解と制御を強化することを目的に、製造中にリアルタイムで原材料や中間製品の重要品質特性や工程パラメータなどを計測することによって、製造の設計、解析及び管理を行うシステム (Process Analytical Technology; PAT) の導入が活発化している。PAT ツールの進歩により、製造プロセスの「可視化・見える化」が飛躍的に発展したが、制御に不可欠なプロセス知識を抽出する段階においては、多変量解析や数理モデルと組み合わせて、データを解析する方法論を構築しなければならない。したがって、PAT ツールを用いて収集したデータを適切に数値解析・モデリングすることにより、流動層造粒・乾燥における粒子成長の現象解明及び工程理解を推進する手法の開発が求められている。特に生産スケールでの設備におい

て、プロセスパラメータが粒子径推移に与える影響については十分に理解されているとは言えず、数値解析による検討もほとんどなされていない。

本研究では、流動層造粒法の生産スケールでの実験結果、離散要素法 (Discrete Element Method; DEM) と数値流体力学 (Computational Fluid Dynamics; CFD) の連成による粒子運動解析、さらに新規に開発したポピュレーションバランスモデル (Population Balance Model; PBM) により、粒子の凝集・解砕現象と、含水率及び吸気風量といったプロセスパラメータとの関係を解明することを目的とした基礎的研究を行った。

本論文の構成は次の通りである。

第1章では、本研究の背景及び本研究に関連する既往の研究をまとめ、本論文の目的と構成について述べた。

第2章では、水を結合液として用いる流動層造粒工程において、画像解析によりオンラインモニタリングした粒子径に基づき加水終点を制御した。さらに、流動層造粒工程中における含水率の時間変化が粒子成長に与える影響を調べるために、取得した時系列データを解析することにより以下の知見を得た。

- (1) 造粒が急激に成長する開始点 t_1 は、含水率が可塑限界値を超えた時点と一致した。
- (2) 造粒成長の終点は加水停止と一致せず、含水率が可塑限界値以下となった時点で停止することが明らかとなった。
- (3) 水を結合液として用いる流動層造粒工程においては、粉体表面に存在する自由水により凝集が急激に進行し、また、乾燥により生じた顆粒内部の空隙を起点として解砕が進行することが示唆された。
- (4) オンラインモニタリングした粒子径に基づいて、加水終点を制御することで、造粒物の粒子径を一定範囲に管理可能であることを示した。

第3章では、流動層造粒から乾燥までの顆粒成長及び解砕機構を数値解析により解明するために、第2章と同様の流動層造粒工程において、合一関数及び選択関数に含水率を考慮した新規 PBM を提案した。本モデルを用いて算出した粒子径の推移を、第2章の生産スケールでの実験結果と比較検討し、モデルの精度を検証した。その結果、以下の結論を得た。

- (1) 本章で提案したモデルによって、流動層造粒工程の粒子成長段階及び解砕段階における平均体積径の時間変化を再現可能であった。
- (2) i 個の核からなる粒子群は、時間によらず、同一の粒度分布を有すると仮定し、粒子成長段階開始時 t_1 における粒度分布が Rosin - Rammler - Sperling - Bennett 分布のような確率密度関数に従う場合、以降の粒度分布の時間変化を本モデルにより再現できた。
- (3) 実際の医薬品製造プロセスにて生じうる変動を想定して加水速度を変化させた場合においても、同一の初期条件 (粒子成長段階開始時の平均体積径 $D_v(t_1)$ 、粒度特性数 $D_{e,1}$ 及び均等数 m_1) 及びフィッティングパラメータ (凝集速度定数 β_A 及び破壊速度定数 S_B) を本モデルに用いることにより粒子成長を予測可能であった。
- (4) 本モデルを用いて造粒から乾燥までの顆粒成長及び解

砕機構を数値解析的に調べた結果、流動層造粒工程における粒子径変化の支配因子は、粉体表面に存在する自由水量及び顆粒内部に生じた空隙であることを解明した。

第4章では、流動層造粒工程において、プロセスパラメータを考慮した新規 PBM を構築するために、まず、流動層造粒機内の粒子運動を DEM-CFD 連成によりシミュレーションした。各時点において粒子の衝突頻度を解析することにより、プロセスパラメータを用いて衝突頻度関数を導出した。その結果、以下の結論を得た。

(1) 全粒子に作用する力から導かれたフルード数、粒子密度、及び流動層内の粒子総数を用いることで、粒子群 i によらず、1 粒子の衝突頻度関数 $C(t)$ を導出することができた。(2) 2 粒子間の衝突頻度関数 $C_{i,j}(t)$ は 1 粒子の衝突頻度関数 $C(t)$ と等しいことが判明した。

第5章では、プロセスパラメータと顆粒成長及び解砕現象の関係性を解明することを目的として、第4章にて導出した衝突頻度関数を、第3章にて提案した合一関数及び選択関数と融合することにより、プロセスパラメータを考慮した新規 PBM を提案した。本モデルを用いて算出した粒度分布を、第2章の生産スケールでの実験結果と比較検討し、モデルの精度を検証した。さらに、異なる運転条件においても粒子成長の予測が可能であるかを検証した。その結果、以下の結論を得た。

(1) 衝突頻度関数を実装した新規 PBM により算出した粒度分布は、実際のプロセスと同程度に長い時間範囲において、生産スケールの実測値と極めて高い精度で一致した。(2) 異なる運転条件においても、計算値は実測値と良好に一致したため、広い範囲の運転条件において本モデルを予測的に利用可能であり、本モデルの汎用性が高いことを検証した。

第6章では、本研究で得られた知見を総括した。

審査結果の要旨

本論文は、流動層造粒法の生産スケールでの粒子成長を予測するため、離散要素法、数値流体力学、および新規に開発したポピュレーションバランスモデルを用いて、粒子の凝集・解砕現象と、含水率及び吸気風量といったプロセスパラメータとの関係を定量的に明らかにすることを目的としており、以下の成果を得ている。

(1) 水を結合液として用いる流動層造粒工程において、画像解析によりオンラインモニタリングした粒子径に基づき加水終点の制御が可能であることを示すとともに、流動層造粒工程中における時系列データを解析することにより、含水率の時間変化が粒子成長に与える影響を定量的に明らかにした。

(2) 流動層造粒から乾燥までの顆粒成長及び解砕機構を数値解析により解明するために、合一関数及び選択関数に含水率を考慮した新規 PBM を提案した。本モデルを用いて算出した粒子径の推移を生産スケールでの実験結果と比較検討してモデルの精度を検証したところ、流動層造粒工程の粒子成長段階及び解砕段階における平均体積径の時間変化を再現可能であることを明らかにした。また、実際の医薬品製造プロセスにて生じ得る変動として加水速度を変化させた場合においても、適切な凝集速度定数を与えることにより、本モデルは粒子成長を予測可能であることを示した。さらに、流動層造粒工程における粒子径変化の支配因子は、粉体表面に存在する自由水量及び顆粒内部に生じた空隙であることを明らかにした。

(3) 流動層造粒機内の粒子運動を DEM-CFD 連成により数値シミュレーションすることで粒子の衝突頻度を算出するとともに、全粒子に作用する力から導かれたフルード数、粒子密度、及び流動層内の粒子総数を用いることで、衝突頻度関数を導出可能であることを示唆した。

(4) 導出した衝突頻度関数を、提案した合一関数及び選択関数と融合することにより、プロセスパラメータを考慮した新規 PBM を提案した。本モデルを用いて算出した粒度分布を、生産スケールでの実験結果と比較検討しモデルの精度を検証した。さらに、異なる運転条件においても粒子成長の予測が可能であることを検証した結果、衝突頻度関数を実装した新規 PBM により算出した粒度分布は、実際のプロセスと同程度に長い時間範囲において、生産スケールの実測値と極めて高い精度で一致することを明らかにするとともに、異なる運転条件においても計算値は実測値と良好に一致することを示唆した。

以上の諸成果は、流動層造粒法の生産スケールでの粒子成長を予測する具体的な手法を提供しており、粉体を取り扱う広範囲な分野における学術・産業上の発展に大きく貢献するものである。また、申請者が今後自立して研究活動を行う上で必要とされる能力と学識が備わっていることを証したものである。