

ワンポット・連続生産による「卓上錠剤工場」

東京大学大学院 工学系研究科 化学システム工学専攻
杉山 弘和

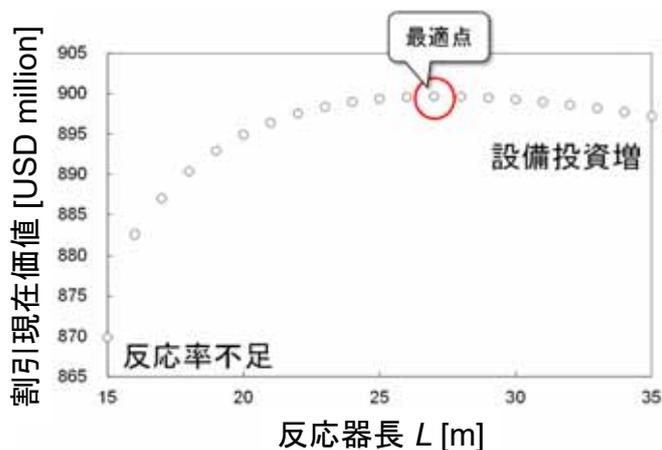
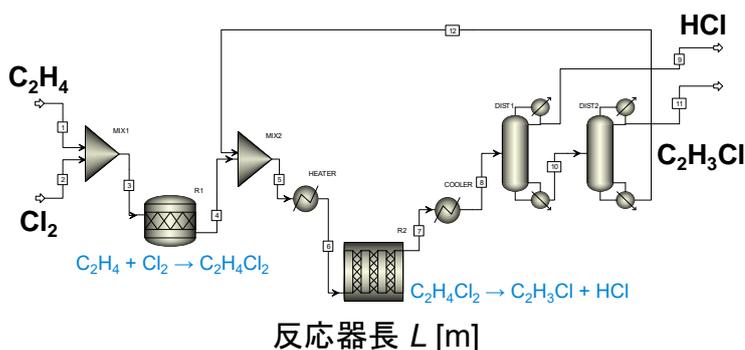
杉山研究室 (2021年4月1日始動)



プロセスシステム工学の研究室

プロセスシステム工学

- プロセスの設計・運転・制御を合理的に行うため化学工学分野
- コア技術 = 数理モデル化・シミュレーション・最適化



有望な設計案をいかにシミュレーションで求めるか

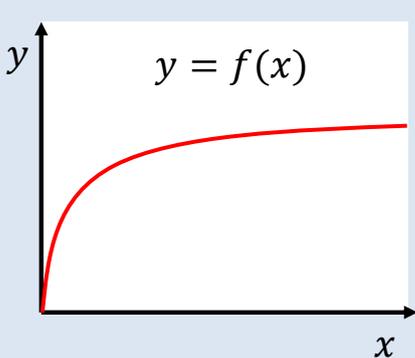
 2023/03/23
H. Sugiyama

藪田啓奨, 「プロセス設計及び演習」レポート (2014) 3

Analysis: 数理モデルの構築

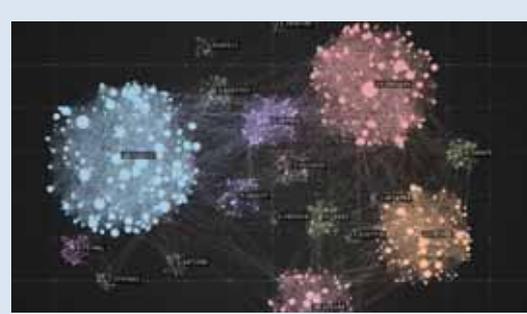
物理モデル

自然科学法則

$$x \longrightarrow \boxed{f} \longrightarrow y$$


データ駆動型モデル

統計手法

$$(x, y) \xrightarrow{\text{統計手法}} \boxed{f}$$


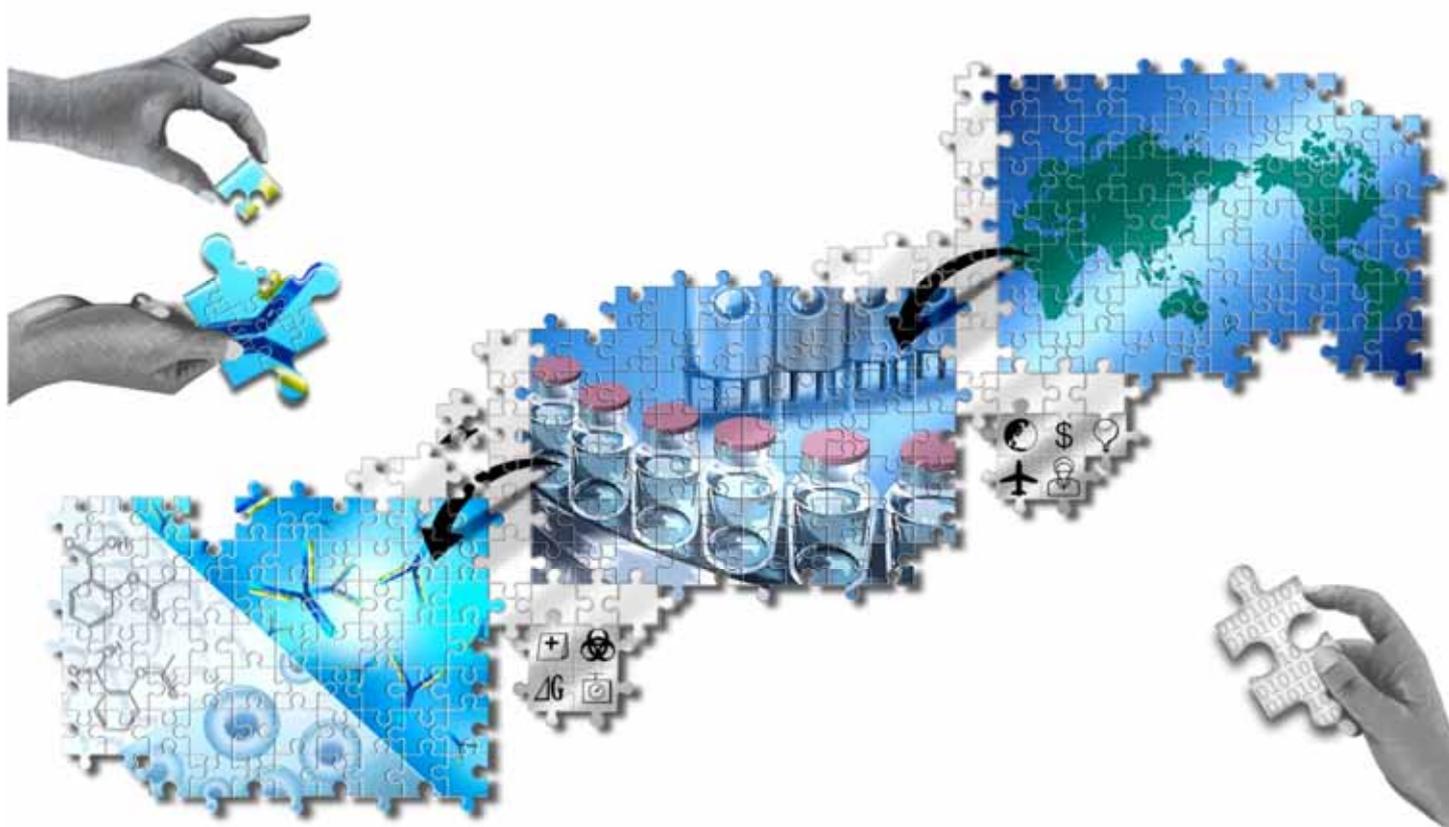
Analysis: 数理モデルの構築

物理モデル	データ駆動型モデル
<p style="text-align: center;">自然科学法則</p> $x \longrightarrow \boxed{f} \longrightarrow y$ <p>(+) 物理現象に基づく議論が可能</p> <p>(-) 複雑現象には適用困難</p>	$(x, y) \xrightarrow{\text{統計手法}} \boxed{f}$ <p>(+) データに合わせて行ける</p> <p>(-) 無理な結論を導く恐れ</p>

 2023/03/23
H. Sugiyama

5

Synthesis: 分子・細胞からプロセス, 社会まで



製薬プロセスシステム工学Pharma PSEとして展開

 2023/03/23
H. Sugiyama

6

Pharma PSE 研究フレーム

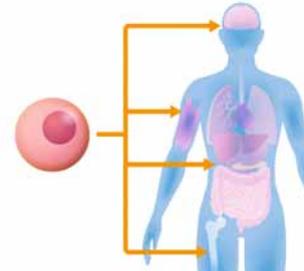
低分子医薬品



バイオ医薬品



再生医療製品



データサイエンス



ソフトウェア実装



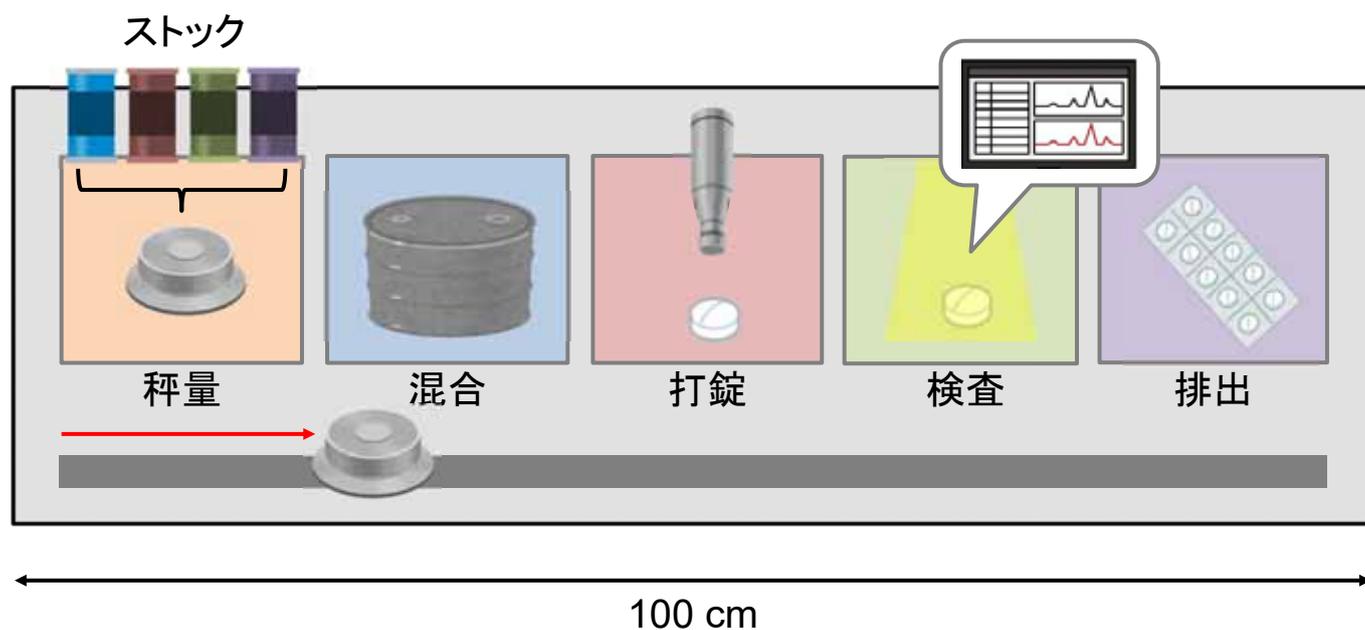
システム医薬



2023/03/23
H. Sugiyama

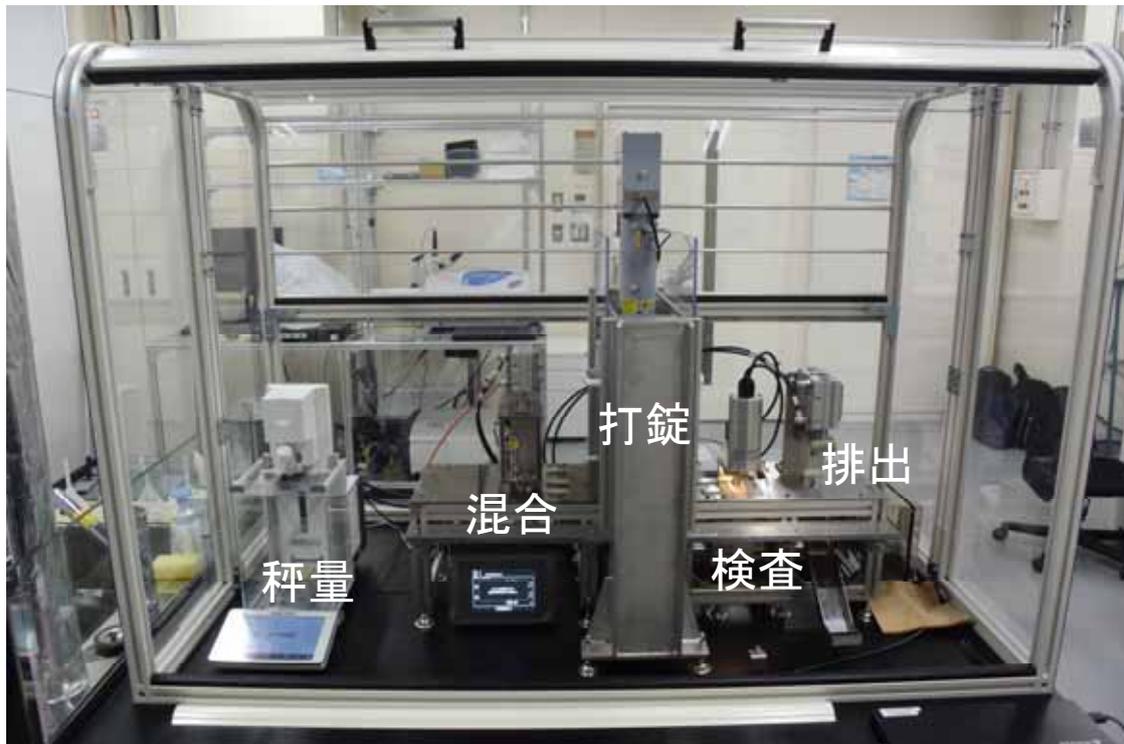
杉山研HP <https://www.pse.t.u-tokyo.ac.jp/> 7

卓上製造工場のコンセプト



2023/03/23
H. Sugiyama

装置全体



2023/03/23
H. Sugiyama

9

混合・打錠・検査・排出



2023/03/23
H. Sugiyama

10

作成した錠剤の例



搬送機構



レール機構



2023/03/23
H. Sugiyama

13

コンソール



2023/03/23
H. Sugiyama

14

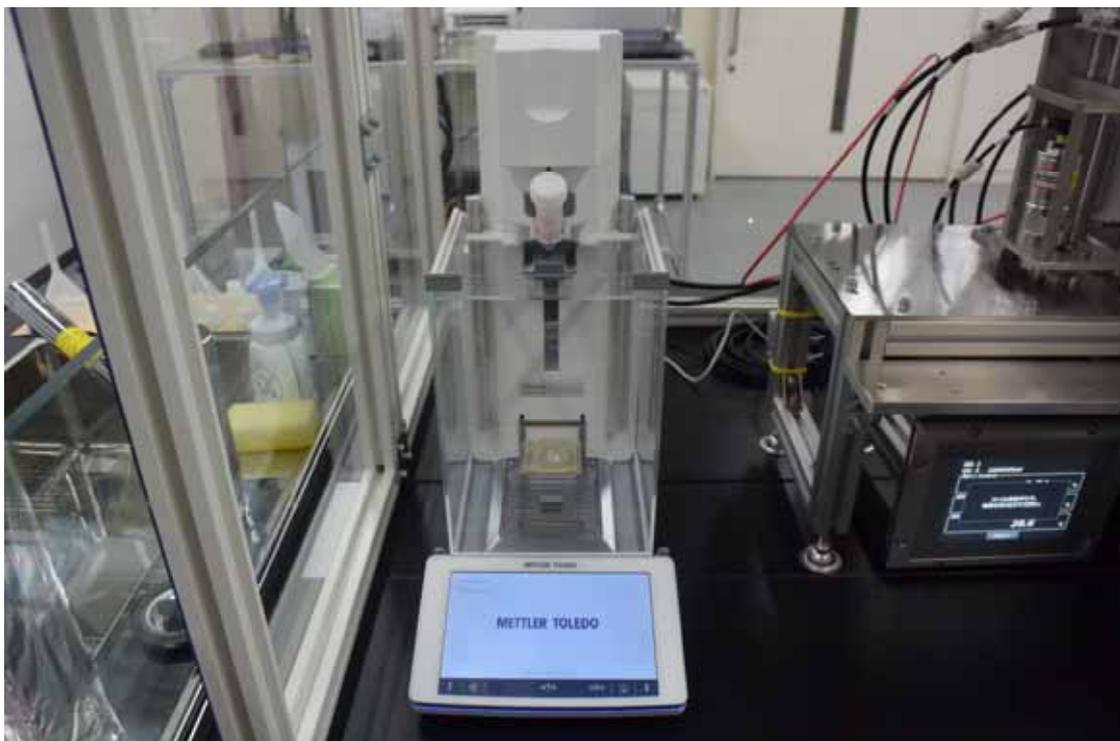
全体コンセプト(機械面)

- 「1錠」の「卓上生産」を実現させたい
 - 造粒・整粒の省略による工程の洗練化・全体のコンパクト化
 - 移送ロスのない装置設計
- 様々な原料に適用させたい
 - 打錠では油圧プレスではなくサーボモーターを採用
(サーボモーターの情報取得を期待)
 - NIRによる品質管理(濃度・異物混入など)への展開
- 高い機械精度を追求したい
 - 打圧を受け止められ構造・材質を選択
 - 安全の確保
 - 各工程が分かり易くシンプルなデザイン

2023/03/23
H. Sugiyama

15

秤量



2023/03/23
H. Sugiyama

16

秤量



2023/03/23
H. Sugiyama

17

秤量 装置のポイント

- 少量多品目をコンタミなく使用するため、カートリッジ式を採用
- 錠剤品質を正確に把握するため、LIW方式ではなく錠剤重量を管理
- mgオーダーの分注
- 原料の流動性・凝集性・帯電性に依存しない分注方式
- 使用薬物および分注量の履歴が適切に管理・記録されるシステム

2023/03/23
H. Sugiyama

18

混合



2023/03/23
H. Sugiyama

19

混合(モデル)



2023/03/23
H. Sugiyama

20

混合 装置のポイント

- 工程中の付着をゼロにするため、攪拌式ではなくエア流動式を採用
- 極小容器内での混合を達成するためのパルスエア流動
- 粉漏れを防止するための微細加工ベースプレートおよびフィルタ加工
- 作業性・メンテナンス性を考慮した位置決め機構
- 様々な製剤化条件の検討を可能にするパラメーター調節機構

打錠



打錠



2023/03/23
H. Sugiyama

23

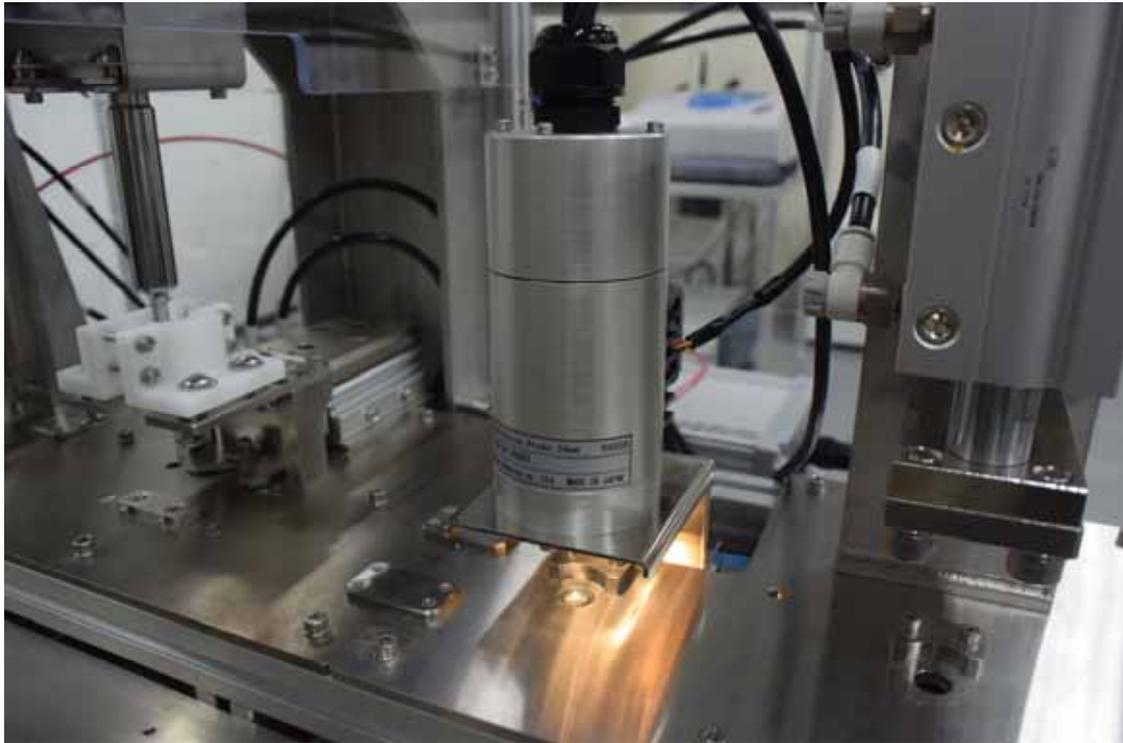
打錠 装置のポイント

- 工具レスの組み立て方式を採用しつつ、高い位置決め精度を実現
- 10kNまでの打錠が可能な門型と、窒化加工処理ベースプレートを採用
- 従来規格の杵臼が採用でき、次の開発段階に向けて知見を反映しやすい
- サーボモーターを採用した制御方式。デジタルによる運転管理
- 「打圧」、「錠剤厚み」などのパラメーターが取得可能

2023/03/23
H. Sugiyama

24

検査



2023/03/23
H. Sugiyama

25

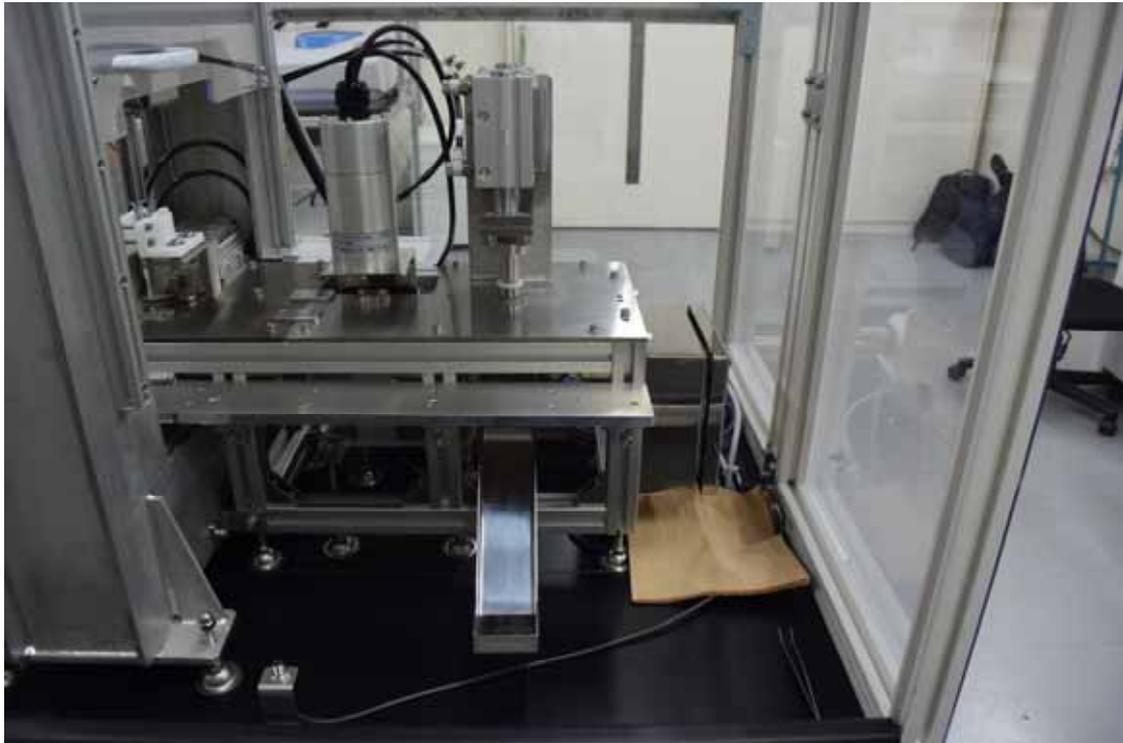
検査 装置のポイント

- 臼に入った粉体・錠剤に対し、反射と透過のスペクトルが計測可能
- 予測モデルを作成することで錠剤内の薬物含量を計測することが可能
- 異物混入の検知をすることが可能
- ベースプレートにサファイアガラスを段差無くはめ込む
- 高精度な加工

2023/03/23
H. Sugiyama

26

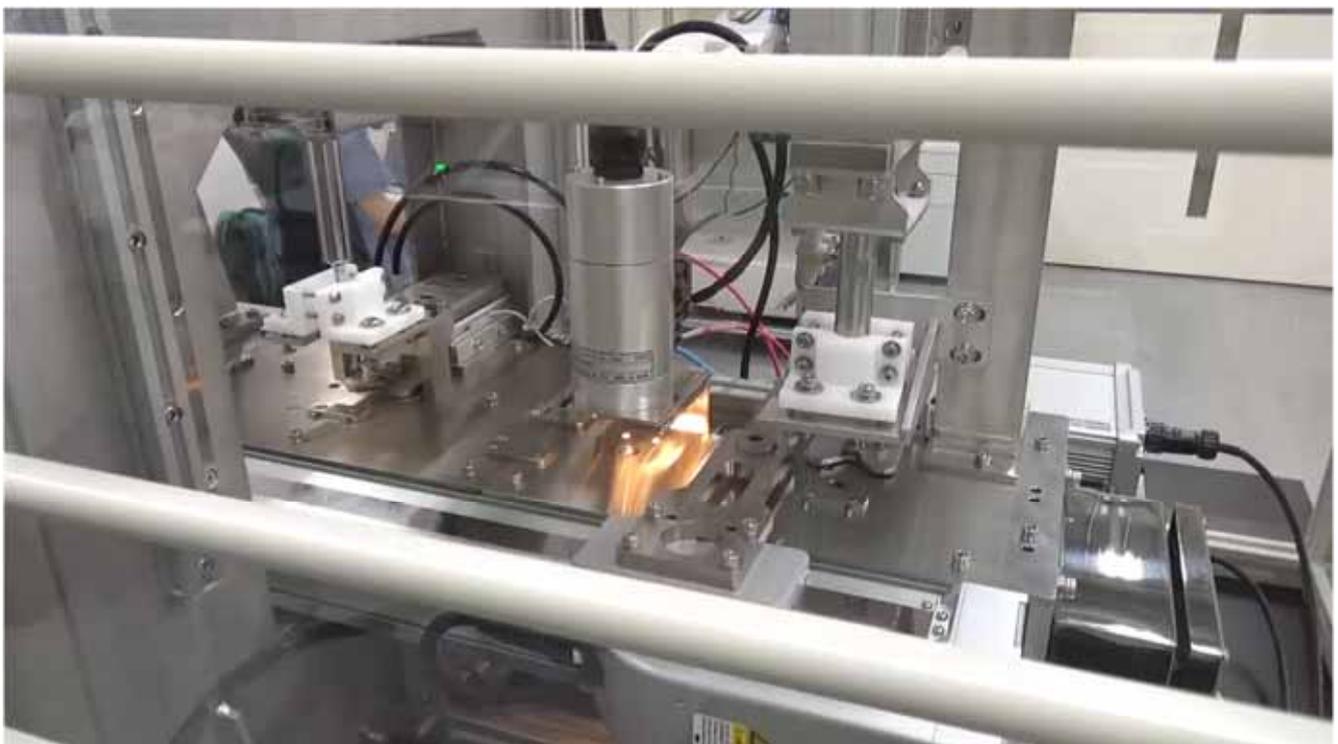
排出



2023/03/23
H. Sugiyama

27

排出



2023/03/23
H. Sugiyama

28

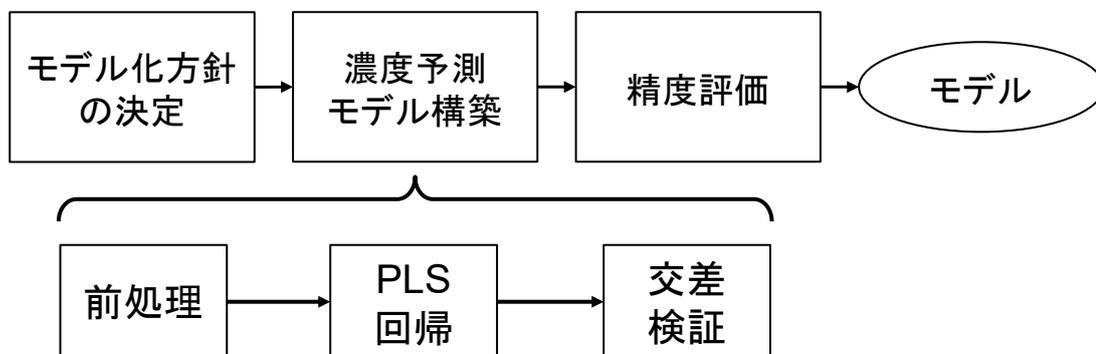
排出 装置のポイント

- 作製した錠剤形状に合わせて、排出に用いる杵を選定可能
- 排出時の錠剤欠けを防ぐため、杵臼のクリアランスを切り詰める
- 排出圧力はエアレギュレータで調整可能
- 排出速度はスピコンによって調節可能

2023/03/23
H. Sugiyama

29

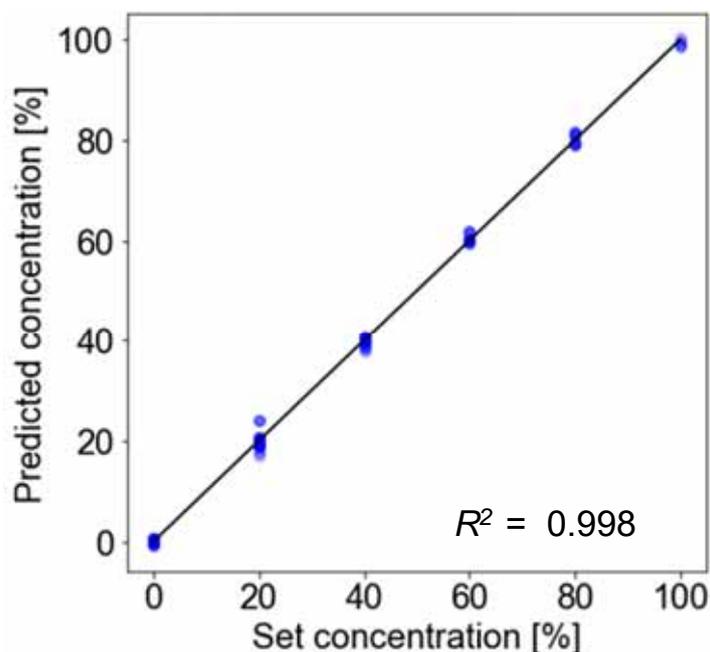
検査モデル構築のアプローチ



NIRスペクトルから濃度を予測するデータ駆動型モデルを構築

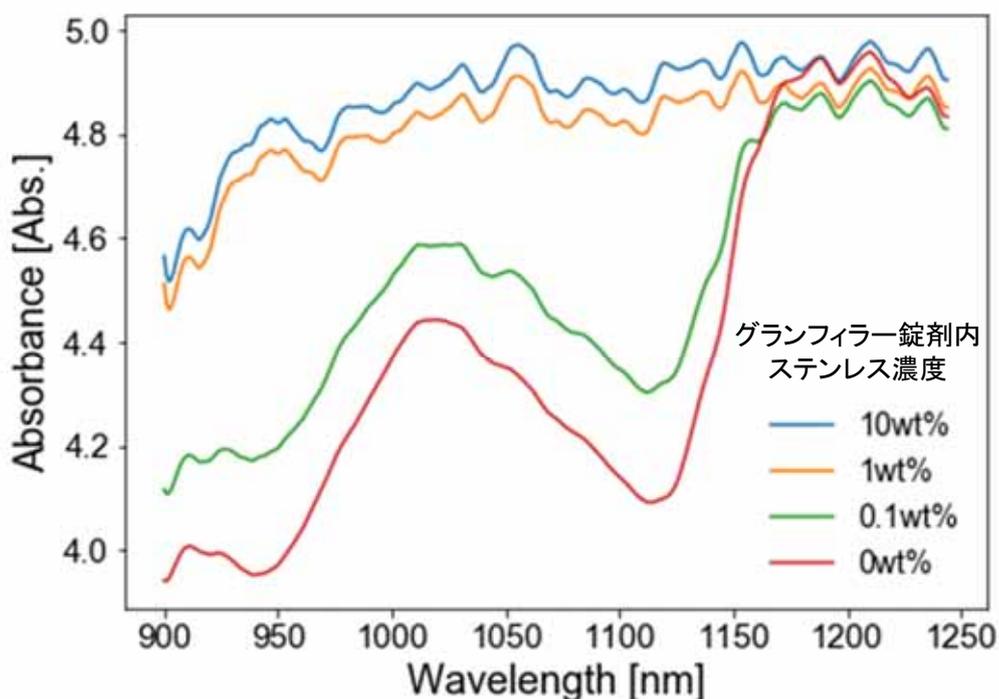
2023/03/23
H. Sugiyama

エテンザミド濃度予測モデル



乾燥メタクリル酸コポリマーLD, 無水カフェインなどにも展開

ステンレス異物と吸光度の関係



NIR スペクトルのモデルで金属異物を検知できる可能性

テスト運転から見た課題



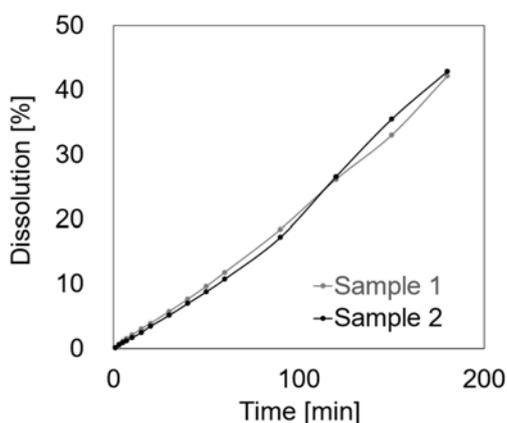
造粒済み原料
エテンザミド100%



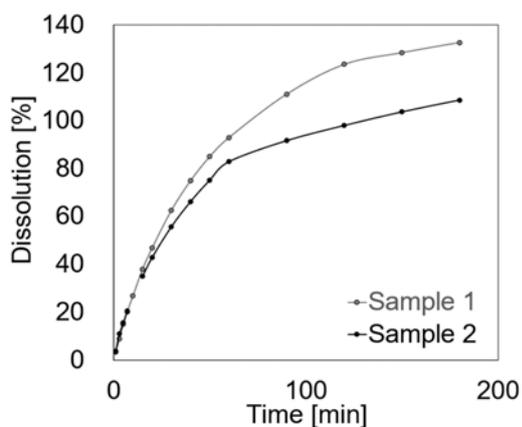
未造粒原料
グランフィラー90% / エテンザミド100%

原料によって打錠時の条件が異なる 変動抑制の必要性

テスト運転から見た課題



造粒済み原料
エテンザミド100%



未造粒原料
グランフィラー90% / エテンザミド100%

同じプロセス条件でも原料が変わると品質が異なる 変動抑制の必要性

テスト運転から見た課題



Parameter	Condition 1	Condition 2
P [kN]	6.0	9.0
V [mm/s]	1.0	0.10
τ [s]	0.0	3.0

同じ原料でもプロセス条件によって品質が異なる 変動抑制の必要性

2023/03/23
H. Sugiyama

35

混合・打錠・検査・排出



2023/03/23
H. Sugiyama

36

全体コンセプト(プロセス・システム面)

- 「装置」から「工場」へ
 - 生産計画と生産企画
 - 品質管理と品質保証
- 「工場」から「システム」へ
 - ウェアラブルデバイスとの連動
 - 環境情報(温度・湿度)の取り込み
 - 予測生産
 - サプライチェーンにおける位置づけ
 - 新市場の開拓

まとめと今後の展望

- ワンポット・連続生産による錠剤製造装置を紹介した。
- ごく少量の原料から、秤量・混合・打錠・検査・排出により、錠剤を1錠ずつ製造できる。
- NIRを用いた非破壊検査の機能を持つ。
- PoCとしての打錠実験が進行している。
- 「装置」から「プロセス」「システム」として展開し、近未来の錠剤製造として実装していきたい。

謝辞

株式会社パウレック

長谷川 浩司氏 長門 琢也氏 田辺 和也氏 伊藤 陽一郎氏

東京大学 杉山研究室

林 勇佑氏 Badr Sara氏 岡崎 沙帆氏 後藤 愛弓氏