

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5661748号
(P5661748)

(45) 発行日 平成27年1月28日 (2015. 1. 28)

(24) 登録日 平成26年12月12日 (2014. 12. 12)

(51) Int. Cl.		F I			
A 6 1 J	3/10	(2006. 01)	A 6 1 J	3/10	C
G 0 1 J	5/48	(2006. 01)	G 0 1 J	5/48	A

請求項の数 8 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2012-510997 (P2012-510997)	(73) 特許権者	591002957
(86) (22) 出願日	平成22年5月13日 (2010. 5. 13)		グラクソスミスクライン・リミテッド・ラ
(65) 公表番号	特表2012-526633 (P2012-526633A)		イアピリティ・カンパニー
(43) 公表日	平成24年11月1日 (2012. 11. 1)		GlaxoSmithKline LLC
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/034658		アメリカ合衆国デラウェア州、ウィルミン
(87) 国際公開番号	W02010/132634		グトン、コーポレーション、サービス、カ
(87) 国際公開日	平成22年11月18日 (2010. 11. 18)		ンパニー、センタービル、ロード、271
審査請求日	平成25年3月29日 (2013. 3. 29)		1、スウィート、400
(31) 優先権主張番号	61/178, 540	(74) 代理人	100117787
(32) 優先日	平成21年5月15日 (2009. 5. 15)		弁理士 勝沼 宏仁
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100091487
(31) 優先権主張番号	61/233, 593		弁理士 中村 行孝
(32) 優先日	平成21年8月13日 (2009. 8. 13)	(74) 代理人	100107342
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 横田 修孝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 製造プロセスを制御するための熱画像の利用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

錠剤を被膜処理するためのプロセスであって、

少なくとも1つの噴霧ノズルによって、液体中の被膜材料を、回転するコーティングパン中の錠剤に噴霧する工程を含んでなり、

ここで、前記液体は、前記被膜材料を溶解する溶媒または前記被膜材料を懸濁する担体であり、該液体は前記錠剤に接触した際に蒸発し、これにより前記被膜材料が前記錠剤上に堆積し、回転するコーティングパン中の前記錠剤の複数の領域の温度が、前記液体の蒸発に伴う蒸発冷却によって相互に異なり、

さらに、熱画像カメラを利用して前記領域を走査することにより、前記複数の領域内の温度を表すデータ集合を生成する工程、および

前記データにตอบสนองして少なくとも1つの処理パラメータを調節する工程を含んでなり、

ここで、少なくとも1つの前記処理パラメータが、少なくとも1つの前記噴霧ノズルの上流における前記液体にかかる圧力、前記コーティングパンの回転速度、前記コーティングパンの温度、少なくとも1つの前記噴霧ノズルによって噴霧される被膜材料の温度、コーティングパンを通るように誘導される供給空気の温度、およびプロセスの継続時間からなる群から選択されるものである、プロセス。

【請求項 2】

前記被膜材料が、少なくとも1つの前記噴霧ノズルの上流において前記液体に圧力をか

けることによって噴霧され、前記データ集合が、電気信号として自動制御装置に与えられ、該制御装置が前記圧力を制御する、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

前記データ集合が、電気信号として自動制御装置に与えられ、該制御装置が、前記コーティングパンの回転速度を制御する、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 4】

前記データ集合が、電気信号として自動制御装置に与えられ、該制御装置が、前記コーティングパンの温度を制御する、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 5】

前記データ集合が、電気信号として自動制御装置に与えられ、該制御装置が、少なくとも 1 つの前記噴霧ノズルによって噴霧される前記液体の温度を制御する、請求項 1 に記載のプロセス。

10

【請求項 6】

供給空気がコーティングパンを通るように誘導され、前記データ集合が、電気信号として自動制御装置に与えられ、該制御装置が、前記供給空気の温度を制御する、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 7】

前記データ集合が、電気信号として自動制御装置に与えられ、該制御装置がプロセスの継続時間を制御する、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 8】

20

液体中の前記被膜材料が、噴霧ノズルのアレイによって前記錠剤上に噴霧され、前記データが前記噴霧ノズルの 1 以上の不良を検出するために利用される、請求項 1 に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2009年5月15日に出願された米国仮出願第61/178540号と、2009年8月13日に出願された米国仮出願第61/233593号の利益を主張する。

【0002】

30

本発明は、一般に、医薬品等の化学製品の製造に関し、特に、ローラ式型圧縮、錠剤被膜、流体層乾燥、噴霧乾燥、凍結乾燥、結晶化、沈殿、発酵、及び、液体分注技術を利用した低用量医薬品の調製等の、様々な材料処理操作を監視し、任意選択で制御するために熱画像を利用することに関する。

【背景技術】

【0003】

医薬品の製造では、通常、別の処理又は利用のために、「ローラ式型圧縮機」として知られている装置を利用して粉末組成物をリボン又はペレットに圧縮する。ローラ式型圧縮機では、粉末組成物は、2つの対向する対回転ローラの周囲の間のローラ間隙に供給される。

40

【0004】

供給は、様々な供給装置のうちのいずれかにより行われ得る。通常の供給デバイスとして、単一の回転スクリー又は複数の交差反転式スクリーを有し得るスクリー型供給機、1つ以上の無限ベルトを有し得るベルトコンベア、及び粉末を輸送するのに適した搬送装置の他の様々な形態が挙げられる。

【0005】

ローラの周囲は、簡単な円筒状の表面であってもよく、粉末が型圧縮され且つ所望の形状に形成される、型穴を有してもよい。簡単な円筒状表面を有するローラの事例では、ローラ式型圧縮機の製品は、通常、型圧縮された粉末のリボンの形態であり、そのリボンは、所望により、切断装置により分離され得る。他方では、ローラは、それらの周囲に型穴

50

がある場合、型圧縮された粉末の個別のペレットを与えることができる。

【0006】

ローラ式型圧縮は、様々な医薬品を製造するのに成果が上がっている。しかしながら、品質の問題に直面している。型圧縮機の様々な操作パラメータを調節することにより、これらの問題を克服することができるが、そうすることは、難しく、多大な操作員の経験を必要とする。加えて、温度に対して極めて感受性のある幾つかの材料、及び、融点付近の温度で処理される材料は、特に、ローラ式型圧縮に曝される際に問題が生じやすい。

【0007】

錠剤が、「コーティングパン」として知られている回転ドラム状の装置内で回転し、その錠剤の層の上に被膜剤を噴霧することにより通常実行される錠剤被膜では、被膜媒体の噴霧速度及び蒸発速度等の被膜条件で、錠剤温度が変化する。従って、錠剤温度の計測は、被膜操作を監視し、様々な被膜パラメータを制御するのに役立つ。今までは、非接触赤外線温度計測装置及び他の形態の温度プローブ等の様々な形態の温度計を利用して、コーティングパンの温度が計測されている。最近、錠剤層に1つ以上の移動式温度計測装置を組み込むことが提案されており、各々の装置は、被膜されている錠剤のうちの1つの寸法、形状、及び重量を有し、温度データを変調された無線信号として遠隔受信機に送信するために小型遠隔計測用送信機に結合された温度計測装置を含む。

10

【0008】

被膜プロセスを監視するのに利用される周知の温度計測装置は、被膜操作を良好に制御するのに、又は、小さな実験用被膜装置を利用して行われる温度計測に基づいた「システム規模拡大」により大型の被膜装置を設計するのに十分な情報を与えない。特に、被膜装置に利用される周知の温度計測装置は、被膜装置噴霧パターンに関してあまり情報を与えず、従って、噴霧ノズルを通る被膜材料の流速と錠剤の上に堆積される被膜量との関係を確定することに利用することが、限定されている。

20

【0009】

乾燥容器内で粒子材料の層を通るように暖気を上方に流す流体層の乾燥では、材料の温度により、階層化しやすくなるので、乾燥機の下部の温度は、上部の温度よりも高い。乾燥操作の開始では、異なる高さの間の温度差が大きい。しかしながら、乾燥が進むにつれて、乾燥機の下部の温度が上がり、上部と下部との間の差は小さくなる。従って、乾燥操作の初期では、温度差は大きい。しかしながら、新たな材料が、流体層乾燥機内に導入される場合、連続供給式であっても、一括処理式であっても、材料の上部領域の温度は、高くなる。その結果、過剰な乾燥が、乾燥機の上部領域で起こる、又は、乾燥に必要な時間が減る。後者は、当然、より好ましい結果である。

30

【0010】

流体層乾燥機内の温度差は、従来の熱プローブを利用して観察することができる。しかしながら、従来のプローブは、操作員が空気温度、材料流れ、及び乾燥時間等の乾燥パラメータを制御できるほどに徐々に起こる温度差の漸進的な変化に関して、適切な情報を与えない。

【0011】

高剪断湿式造粒では、結合剤が存在し、1つ以上の噴霧ノズルを通じて噴霧により材料に加えられるので、粉末は、移動刃の作用を受ける。結合剤の蒸発のために起こる冷却は、造粒プロセスに影響を与えるが、造粒機内で均一に生じない。冷却は、ノズルの噴霧パターンによっても左右される。従来の温度プローブは、被覆操作中に噴霧パターンに応じて層表面で且つ流体層の乾燥中に層内で起こり得る、材料の温度変化を適切に監視することができない。

40

【0012】

噴霧乾燥では、材料のスラリーが、ノズルを通じて熱気の雰囲気中に噴霧され、その雰囲気は、排気口を通過する。噴霧乾燥に利用される従来の温度計測技術は、排気口の気温を計測し、噴霧材料が乾燥される際にその噴霧材料の実際の温度を示すが、間接的であり、幾分信頼性がない。これらの従来技術は、噴霧特性と噴霧パターン内の温度分布とを監

50

視する能力も欠けている。

【0013】

凍結乾燥では、多量の湿性材料が、通常、比較的多数の小薬瓶の中に置かれ、それらの薬瓶は、温度と圧力が制御され得るチャンバ内の1つ以上の棚の上に配置される。最初に、材料は、凍結される。次に、チャンバ内の圧力と温度は、凍結された材料内の水が昇華するレベルに調節される。その後、材料を制御された温度に維持しつつ真空にすることにより、残留する湿気を除去する。

【0014】

凍結乾燥チャンバ内では、各々の上記工程の継続時間は、通常、選択された薬瓶の温度を計測することにより確定される。しかしながら、薬瓶内の材料は、チャンバ内でのそれらの薬瓶の位置に応じて、必ずしも同一ではない材料自体にも応じて、異なる速度で乾燥する傾向にある。従って、選択された代表とする薬瓶内の温度計測は、常に、最適な結果をもたらすとは限らない。

【0015】

液体分注技術を利用した低用量医薬品の調製では、薬理的に不活性の担体錠剤又は類似の基剤のアレイが、極めて少量であるが正確に制御された投与量の活性医薬物質を担体上に個別に注射する、分注ノズルのアレイの先に搬送される。液滴は、通常、溶液又は懸濁液中に活性物質を含んでなる液体の形態である。液滴は、担体上に被膜を形成し、担体に粘着する。通常、担体を熱に曝して、被膜の液体成分を蒸発させる。液体分注技術又は「LDT」は、2006年1月26日に出版された米国特許公報第2006/0017916号に記載されており、その全ての開示が、本明細書に参照として組み込まれている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

液体分注技術では、上記の他のプロセスのように、分注ノズルの先に移動する担体アレイ中の異なる担体の温度は、担体によって変化し得る。担体の加熱が、被膜の液体成分を蒸発するのに適切に制御されていない場合、ある担体とその担体に粘着する活性材料が、過剰に加熱されていることがあり得る、又は、他の担体の加熱が、溶媒又は懸濁媒体を蒸発させるのに不十分であることがあり得る。

【0017】

温度計測が利用される他の製造プロセスとして、結晶化、沈殿、発酵等が挙げられるが、それらの全てにおいて、空間的温度変化と時間的温度変化の両方が、予想外のパターンで起こることが多い。

【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明の第1態様に従う製造プロセスは、3つの工程を含むが、それらの工程は、必ずしも順次に起こらない。最初に、医薬材料等の材料は、材料の複数の異なる領域の温度を互いに異なるようにする処理に曝される。一分量の材料の全領域であり得るが、必ずしもそうではないこれらの複数の領域は、熱画像カメラを利用して走査される。走査工程では、各々の走査領域内の複数の位置での温度を表すデータ集合が生成される。次に、処理は、走査工程で生成されたデータにตอบสนองして制御することができ、制御工程では、少なくとも1つの処理パラメータが、データの変化にตอบสนองして調節される。処置工程を実時間で制御することができるので、処理されている一分量の材料は、それと同じ分量の材料から取得されたデータに基づいた処理パラメータの調節により、直接左右される。代わりに、例えば、一括処理プロセスでは、第1バッチの材料を走査することにより導かれる温度データを利用して、異なる第2バッチの材料を続いて処理するための操作パラメータを定めることができる。

【0019】

本発明が特に有利であるのは、製造プロセスが、リボン様型圧縮、噴霧乾燥、液体層乾燥、高剪断湿式造粒、結晶化、凍結乾燥、沈殿、発酵、又は低用量の薬理活性液体の分注

10

20

30

40

50

である場合である。

【0020】

データ集合は、2次元画像、例えば、色画像の形態で液晶表示画面上に表示され得る。その画面上の位置は、操作されている領域内の位置に対応し、色は、それらの位置での材料の温度を表す。その事例では、表示された画像を解釈し、表示情報の彼又は彼女の解釈により1つ以上の処理パラメータを調節することができる操作者により、少なくとも1つの処理パラメータの制御を実行することができる。

【0021】

代わりに、走査工程で生成されるデータ集合は、電気信号として自動制御装置に与えられ得る。その自動制御装置は、その電気信号に応答して処理工程を制御することができる。電気信号は、例えば、振幅変化アナログ信号であってもよく、熱画像カメラにより領域が走査される際の走査領域内の様々な位置の温度を表す1つ以上のデジタルパルスであってもよい。

10

【0022】

本発明の一実施形態では、プロセスは、ローラ式型圧縮である。ローラ式型圧縮では、ローラ式型圧縮機により与えられる型圧縮された粉末の物理特性及び、幾つかの事例では、化学特性は、未処理の粉末がローラ間隙に供給される速度、ローラの回転速度、ローラの間隔、ローラの温度を含んでなる、装置の特定の操作パラメータに依存している。これらの上記パラメータは、型圧縮された材料が型圧縮機のローラ間隙を出る際のその材料の温度にも影響を与える。

20

【0023】

例えば、未処理の粉末がローラ間隙に供給される速度が上がる場合、粉末に加えられる圧力が増し、結果として、型圧縮された製品の温度は、上がることになる。ローラの回転速度が下がる場合、製品の温度は、同じ理由で上がり得る。他方では、ローラの一方又は両方が、例えば、冷却剤の流れにより十分に冷却される場合、ローラの回転速度を下げることで、型圧縮機のローラ間隙中での滞留時間が増し、その結果、製品の温度が下がり得る。ローラの間隔は、粉末に加えられる圧力をも左右し、それにより、製品温度に影響を与え得る。当然、冷却剤の温度は、伝導により製品温度に影響を与え得る。

【0024】

本発明によれば、製品の温度は、製品が型圧縮機のローラ間隙を出ると直ちに計測される。熱画像を利用することにより、ローラ間隙出口での製品温度を計測することができる。型圧縮された材料がローラ間隙を出る際にその材料の温度を計測することにより、型圧縮機の1つ以上の操作パラメータを調節することができ、それにより、所望の特性を有する均一な製品を作り出すことができる。型圧縮機のローラ間隙出口での製品の温度を計測する熱画像は、特に、それにより、操作員が、幾つかの操作パラメータの各々を調節した効果を観察することができるので、プロセス最適化及び欠陥モード分析のための分析ツールとしても利用することができる。

30

【0025】

本発明による型圧縮機は、粉末組成物を受容及び搬送するのに適した供給機と、周囲面が対向する一対の対回転のローラとを含んでなる。ローラは、供給機により搬送された粉末組成物を前記ローラの対向する周囲面の間で受容するように、供給機に対して配置される。ローラは、組成物に圧力を加え、圧縮様式の組成物で構成される製品をローラに隣接する配送位置に配送する。配送位置に向けられた熱画像カメラは、製品の温度を検出し、製品の温度を表す出力信号を与える。熱画像カメラに接続され、その出力信号に応答する制御器は、型圧縮機の1つ以上の操作パラメータを調節する。操作パラメータとして、粉末組成物が供給機により搬送される速度、対回転ローラの回転速度、ローラの間隔、又はローラの温度があり得る。

40

【0026】

供給速度が制御される事例では、型圧縮機は、好ましくは、制御器に応答して供給機を操作するように設定されたモータを含んでなる。制御器は、モータ速度を調節し、製品温

50

度が上がるとモータ速度を下げ、製品温度が下がるとモータ速度を上げる。

【 0 0 2 7 】

回転速度が制御される事例では、型圧縮機は、好ましくは、制御器に応答して供給機を操作するように設定されるモータを含んでなる。制御器は、モータ速度を調節する。ローラが冷却されていない場合、制御器は、好ましくは、製品温度が上がるとモータ速度を上げ、製品温度が下がるとモータ速度を下げる。他方では、ローラが十分に冷却されている場合、制御器は、製品温度が上がるとモータ速度を下げ、製品温度が下がるとモータ速度を上げるように設定されてもよい。

【 0 0 2 8 】

ローラ間隔が制御される事例では、型圧縮機は、好ましくは、制御器に応答してローラの相互間隔を定める間隔調節器を含んでなる。制御器は、ローラの間隔を調節し、製品温度が上がるとその間隔を増し、製品温度が下がるとその間隔を減らす。

【 0 0 2 9 】

製品温度が制御される事例では、型圧縮機は、好ましくは、制御器に応答してローラの温度を定める温度調節器を含んでなる。制御器は、ローラの温度を調節し、製品温度が下がるとローラの温度を上げ、製品温度が上がるとローラの温度を下げる。制御器は、要望される任意の組み合わせの操作パラメータを調節することができる。

【 0 0 3 0 】

被膜では、赤外線カメラを利用して、コーティングパン内で回転し且つ1つ以上のノズルにより被膜剤が噴霧されている、錠剤の層の表面を走査することができる。コーティングパンの温度は、通常、そのパンを通じて誘導される供給空気の温度を制御することにより、又は、コーティングパン自体の温度を制御することにより制御される。しかしながら、被膜材料内の溶媒の蒸発により冷却が起こる。蒸発冷却のために、熱画像を利用して噴霧パターンを監視し、ノズルの詰まりを検出することができ、その上、その熱画像により示されるような膜を施されている層の領域、及び、以前に累積されたデータに基づいて、被膜材料が錠剤上に堆積されている速度を経験的に定めることができる。熱画像カメラにより導かれるデータに응答して、噴霧速度又は他の処理パラメータの制御を実行することができる。

【 0 0 3 1 】

噴霧パターンを監視する熱画像カメラの能力を利用して、被膜材料が徐々に堆積される様子をより良く理解することもできる。この情報をシステム規模拡大に、即ち、大型の被膜装置の設計に利用することができる。

【 0 0 3 2 】

流体層乾燥では、熱画像を利用して、乾燥機の温度分布を監視することができ、それにより、漸進的に乾燥されている材料層内の上部レベルの温度が徐々に上昇する際に乾燥時間を削減することにより、乾燥をより効率的に実行することができる。

【 0 0 3 3 】

高剪断湿式造粒では、熱画像カメラを利用して、処理されている材料の表面の温度を監視し、噴霧される結合剤のパターンを、上記の被膜プロセス中にその結合剤の蒸発冷却を観察することにより監視することができる。加えて、熱画像カメラを利用して、造粒容器の温度分布を監視し、必要以上の剪断力を利用することから生じる過度の加熱を検出することができる。

【 0 0 3 4 】

噴霧乾燥の事例では、熱画像により、材料スラリーが噴霧ノズルを出る際のそのスラリーの温度を直接計測し、空気供給速度、空気供給温度、及び噴霧圧力等の処理パラメータの制御を向上させることができる。流体層を乾燥する場合、熱画像カメラを乾燥機の外側に配置して、温度分布を監視することができる、又は、熱画像カメラを乾燥機の内部に配置し、その熱画像カメラを利用して、噴霧されている材料の温度を監視し、噴霧パターンを監視することもできる。

【 0 0 3 5 】

10

20

30

40

50

凍結乾燥では、熱画像カメラは、棚の上の数多くの凍結乾燥薬瓶の温度を同時に観察し、薬瓶による温度差を検出し、製品に害を与えずに最適な乾燥が行われるように、凍結乾燥サイクルの幾つかの工程での真空度、温度、及び時間等の様々なパラメータを制御することができる。

【0036】

液体分注技術を利用した医薬品の調製では、液滴が加えられるアレイ内の多数の担体の温度を監視することができ、温度差を検出することができることで、処理パラメータを制御して、過剰な加熱と不十分な加熱を回避することができる。

【0037】

材料処理への熱画像化の様々な他の用途、並びに、本発明の他の詳細及び利点は、以下の詳細な記述から、図面と組み合わせて読まれる際に明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0038】

【図1】ローラ式型圧縮機の様々な操作パラメータを調節するために、熱画像カメラとその熱画像カメラにตอบสนองする制御とを備えたローラ式型圧縮機を示す概略図である。

【図2】被膜装置の回転軸が垂直にある平面に取り付けられた熱画像カメラを備えた被膜装置の概略断面図である。

【図3】典型的な噴霧パターンを示す、図2の被膜装置内の錠剤層の概略図である。

【図4】温度分布を得るように設定された熱画像カメラを備えた流体層乾燥機の概略側上面図である。

【図5】図5は、2つの熱画像カメラを備え、一方が造粒容器内の材料層の表面を走査するように設定され、他方が温度分布を得るように設定された、高剪断造粒機の概略上面図である。

【図6】乾燥されている材料が乾燥機の噴霧ノズルから出る際にその材料を走査するように設定された熱画像カメラを備えた、噴霧乾燥機の概略上面図である。

【図7】チャンバ内の棚上の凍結薬瓶のアレイを走査するように設定された熱画像カメラを備えた、凍結乾燥チャンバの概略上面図である。

【図8】熱画像カメラを備えた低用量液体分注装置の一部分を示す概略上面図である。

【図9】結晶化、沈殿、発酵又は類似のプロセス用の熱画像カメラを備えた容器の概略上面図である。

【発明を実施するための形態】

【0039】

図1に示されるように、ローラ式型圧縮機10は、型圧縮される材料を受容するための漏斗12を備えている。材料は、その漏斗から、モータ16により回転する供給スクリー14により、一対のローラ18及び20に向けて供給され、それらのローラの外部周囲面は、供給スクリー14の下部の近くで、対向する関係にある。ローラの周囲面は、スクリー14により供給された材料をペレットに成形するための窪みを有するように形成することができ、所望の結果に応じて、様々な他の表面構造を有することができる。ローラの周囲面は、簡単な円筒であってもよい。

【0040】

ローラ18は、モータ22により回転し、ギア又は他の適切な駆動手段(図示されず)によりローラ20に結合されるので、2つのローラは、反対方向に同じ周囲速度で回転する。

【0041】

ローラ20に接続するアクチュエータ24は、ローラ回転軸の相対位置を制御して、ローラ間隔を調節するように設定される。

【0042】

ローラ式型圧縮機では、ローラ的一方又は両方は、通常、冷却液が流れる内部通路を備えている。この場合、冷却液の温度は、冷却温度制御器30を用いて所望のレベルに維持される。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 3 】

熱画像カメラ 26 は、ローラ 10 と 20 との間のローラ間隙の出口に向けられるので、型圧縮機により配送された直後の製品の温度を連続的に監視することができる。カメラ出力信号の従来のゲート開閉技術を利用して、又は、他の電子的な選択技術により、画像の一部を選択し、画像のその部分のみから温度信号を導くことができる。製品に対応する画像の一部を選択し、ローラ及びいずれかの他の周辺部品に対応する画像の部分を除くことにより、温度監視装置は、製品温度と、ローラ及び他の部品の温度とを区別することができる。これにより、製品温度を正確に且つ連続的に計測することができる。この選択は、制御装置 28 で実行される。

【 0 0 4 4 】

制御装置 28 は、その上、供給スクリュウ駆動モータ 16 及びローラ回転モータ 22 に速度制御信号を与え、ローラ間隔アクチュエータ 24 及び冷却温度制御器 30 に追加の制御信号を与える。これらの 4 つの信号は、通常、個別に利用されることになる。しかしながら、それらの信号を組み合わせて利用してもよい。信号を組み合わせて利用する場合、それらの相対的な振幅は、各信号が所望の効果を有し、オーバーシュートが回避されるように設定されるべきである。

【 0 0 4 5 】

制御装置 28 がローラ駆動モータ 22 の速度を制御する場合、モータ速度が、監視される製品温度に正比例又は反比例して変化するように設定されるか否かは、ローラが冷却されるか否かに、及び、ローラが冷却される程度に依存する。冷却温度制御器 30 が有効であり、十分な冷却効果が十分に高い場合、モータ 22 の速度が製品温度に反比例して変化するように、制御器 28 を設定するのが望ましい。従って、ローラ 18 が十分に冷却されている場合、製品温度が上がるとローラ速度を下げるることができる。そのようにすることにより、ローラ間隙での滞留時間が増し、一定の製品温度が維持されることになる。熱画像カメラから冷却器への帰還がなくローラが冷却される場合、ローラ速度と製品温度との間の同じ反比例関係を利用することができる。

【 0 0 4 6 】

熱画像カメラを利用して、操作パラメータの帰還を全く制御せずに製品温度を監視することもできる。この場合、供給速度、ローラ速度、ローラ間隔、及び冷却温度等の操作パラメータの調節の効果は、各々のパラメータを個別に変えて、他のパラメータを既定の一定値に維持することにより判定することができる。この方法で操作パラメータの影響を監視することにより、所定の型圧縮機の効率のデータを記録し、プロセス最適化のためのその将来の操作に利用することができる。

【 0 0 4 7 】

図 1 に示される装置は、本発明の原理が利用され得る様々な型圧縮機の一実施例にすぎない。

【 0 0 4 8 】

図 1 に示される特定の供給機は、粉末がローラに届く前にその粉末の或る初期の型圧縮を作り出すために尖鋭された単一の供給スクリュウを利用している。供給機は、本発明の目的のために、図示されるスクリュウ供給機の均等物である様々な他の形態を取ることができる。例えば、供給機は、真っ直ぐな尖鋭ではないスクリュウ、若しくは、間隔距離が変化する尖鋭された又は尖鋭されていないスクリュウ、好ましくは、運搬される材料がローラに近づくにつれてスクリュウの巻きが漸次的に相互に近くなるものである。単一の搬送ベルト、互いに対向する 2 つのベルト、又は他のベルト配置が組み込まれているベルトコンベア等の他の均等な供給装置を利用することができる。粉化材料を搬送するのに適した数多くの他のコンベアのうちのいずれかを利用することもでき、それらのコンベアは、図 1 に示されるスクリュウコンベアと同等である。

【 0 0 4 9 】

モータ 18 及び 22 は、好ましくは、DC サーボモータ等などの電気モータである。モータは、必要な場合、適切な減速ギア又は他の伝達装置を備えてもよい。しかしながら、

10

20

30

40

50

油圧モータ及び、タービン等などの他の形態のモータを利用することができ、それらのモータは、その速度が制御され得る限り、上記のモータと同等と見なされる。

【 0 0 5 0 】

ローラ 1 8 及び 2 0 は、周囲面が対向する、いずれかの適切な型圧縮ローラであり得る。周囲面は、円筒状であってもよく、適切な窪み又は他の表面構成を有してもよい。ローラは、好ましくは円状であるが、周囲面が、適切な型圧縮ローラ間隙を形成するように協働する限り、形状が様々な非円形のローラを利用することができる。その上、ローラは、同じ方向に尖鋭され、それらの軸が平行でなくてもよく、反対方向に尖鋭されてもよい。ローラは、同じ寸法である必要はなく、幾つかの型圧縮機の形態では、2つを超えるローラを利用することができる。いずれかのそのような配置は、本発明の目的のために示されるローラと同等と見なされ得る。

10

【 0 0 5 1 】

ローラ間隔アクチュエータ 2 4 は、モータ・ラック及びピニオンギアが回転する電氣的に操作される線形アクチュエータ等の、いずれかの適切なアクチュエータであり得る。しかしながら、油圧アクチュエータ等などの、様々な他の形態のアクチュエータのうちいずれかを利用することができ、それらのアクチュエータは、本発明の目的において、電氣的に操作される線形アクチュエータと同等である。

【 0 0 5 2 】

冷却温度制御器 3 0 は、好ましくは、熱交換コイルを有する冷却装置であり、その熱交換コイルにより、液体は、回転用シール又は他の適切な結合装置を通じてローラの一方又は両方に循環される。図示される装置では、冷却剤は、好ましくは、ローラ 1 8 の内部を通じて循環される。しかしながら、冷却剤は、ローラの一方又は両方の外部と接触して流れるようにされ得る。代わりに、空冷、熱電（ペルチェ効果）冷却、又は他の冷却形態を利用することができる。型圧縮ローラを冷却するのに適した制御可能な冷却装置の全ての形態は、本発明の目的のための冷却温度制御器 3 0 と同等と見なされ得る。

20

【 0 0 5 3 】

熱画像カメラ 2 6 は、実際にカメラ視野内の温度変化を電子的に表記する出力を与える様々な形態の熱画像カメラのうちいずれかであり得る。好ましくは、カメラの出力は、その視野内の特定の選択された領域に対応する情報が、選択及び隔離され得るようなものである。

30

【 0 0 5 4 】

制御器 2 8 は、マイクロプロセッサ基盤の制御器、プログラム化論理アレイ制御器、個別の論理制御器等を含んでなる、様々な形態の制御装置のうちいずれかである。

【 0 0 5 5 】

上記のもの以外の様々な変更を行うことができる。例えば、熱画像カメラは、ローラ軸に平行な方向に沿って向けられてもよく、その場合、ローラ間隙を出る製品の画像と、ローラの画像及び他の部品との間の区別を容易にすることができる。加えて、適切な温度遮蔽を用いて、画像の区別を向上させることができる。

【 0 0 5 6 】

図 2 では、コーティングパン 3 2 が時計周りに回転する際に、そのパン内の錠剤層 3 4 が、一連のノズルを通じた噴霧により膜を施される。それらノズルのうちの 1 つが、噴霧多分岐管 3 8 上に 3 6 で示される。ノズル 3 8 は、コーティングパンの回転によりその層が回転する時に、錠剤の表面に被膜溶液又は懸濁液を与える。噴霧パターン 4 0 の形状は、ノズルの構造により定められ、通常、一般に円錐状である。多分岐管に沿って配置される複数のノズルは、図 3 に示されるように重なり得る噴霧パターン 4 0、4 2 等を与える。

40

【 0 0 5 7 】

コーティングパンの内部に位置し、噴霧多分岐管 3 8 の上に備え付けられ得る熱画像カメラ 4 4 は、被膜剤が噴霧されている際に、錠剤層 3 4 の表面を走査する。カメラ 4 4 の電気出力は、制御ユニット 4 6 に与えられ、次に、その制御ユニットは、1つ以上の被膜

50

パラメータを制御する。それらのパラメータとして、コーティングパンを通るように誘導される供給空気の温度、コーティングパン自体の温度、コーティングパンの回転速度、噴霧圧力、噴霧温度、及び噴霧サイクルの継続時間が挙げられ得る。任意選択で、LCDビデオスクリーン等のスクリーン上に熱画像カメラの出力を表示することができるので、操作者は、錠剤表面の温度を監視することができる。

【0058】

噴霧剤中の溶剤が（又は、懸濁液の場合、担体液が）蒸発冷却するので、熱画像カメラは、噴霧パターンを正確に監視することができる。従って、詰まりによるノズルの不良を検出することができるばかりでなく、被膜材料が錠剤上に堆積されている速度を定め、熱画像カメラから導かれるデータにตอบสนองして、噴霧圧及び他の処理パラメータを制御することができ

10

【0059】

以前に述べたように、噴霧パターンを監視する熱画像カメラの能力を利用して、試験設備から得られた情報に基づいて大型のコーティングパンを設計する目的のために、被膜プロセスをより良く理解することもできる。

【0060】

図4は、粒子の層52が、空気供給器56から、貫通穴付きの支持体54を通じて上方に配送される熱気により乾燥される、流体層乾燥機50を示す。乾燥機の側に配置される熱画像カメラ58の出力は、制御ユニット60に出力を与え、次に、その制御ユニットは、空気の流速及び温度等の空気供給器57の操作パラメータを制御することができる。代わりに、熱画像カメラを利用して乾燥時間を制御することができ、材料の連続バッチが処理される際に起こる乾燥機の温度分布の変化を考慮し、それに応じて乾燥時間を調節することにより、更に効率的な操作を行うことができる。処理パラメータ及びノ又は乾燥時間を制御するための熱画像の利用は、連続式流体層乾燥機に、同様に、一括処理式乾燥機に適用することができる。

20

【0061】

図5に示される高剪断湿式造粒装置では、円形容器64内の材料層62は、モータ66により操作される一組の刃66により混合され、他方では、1つ以上の噴霧ノズル70を通じて液体結合剤で噴霧される。第1の熱画像カメラ72は、円形容器64の上に配置されるので、材料層62の表面での温度を監視し、噴霧される結合剤のパターンを、被膜プロセス中にその結合剤の蒸発冷却を観察することにより監視することができる。第2の熱画像カメラ74を利用して造粒容器64中の温度分布を監視し、剪断力を過剰に用いることから生じる過剰な加熱を検出することができる。2つの熱画像カメラは、制御ユニット76に接続され、その制御ユニットは、結合剤噴霧速度、モータ速度及び処理時間等の、様々な造粒機の操作パラメータを次々に制御することができる。

30

【0062】

図6に示される噴霧乾燥システムでは、噴霧ノズル78が、吸入口82と吐出口84とを有する格納容器80内に、乾燥されるべき材料スラリーを誘導する。熱画像カメラ86は、ノズル出口の近くで噴霧パターン88を走査し、それにより、材料スラリーが噴霧ノズルを出る際のその材料スラリーの温度を計測するように設定される。熱画像カメラの出力は、制御ユニット90に接続され、その制御ユニットは、供給速度、空気供給温度、及び噴霧圧等の様々な処理パラメータを制御することができる。代わりに、熱画像カメラは、流体層乾燥機の事例のように乾燥機の外に配置されて、温度分布を監視することができる。

40

【0063】

図7では、隔離された凍結乾燥チャンバが、凍結乾燥薬瓶96の3次元アレイを支える棚94を含んでなる。棚94の温度とチャンバ92の真空レベルは、そのチャンバ内部の熱画像カメラ100から導かれ且つそのアレイ内の薬瓶一式の温度を走査するように設定された信号にตอบสนองして、制御ユニット98により制御される。熱画像カメラは、薬瓶によって温度差を検出することができ、熱画像カメラを利用して、凍結乾燥サイクル中の幾つ

50

かの工程にわたり真空、温度及び時間等の様々なパラメータを制御し、製品に害を与えずに最適な乾燥を行うことができる。

【0064】

図8は、不活性担体の上に薬理活性材料の液滴を正確に制御された体積で誘導することにより、低用量錠剤を作製する液体分注装置の一部分を示す。装置は、行配列の担体錠剤を搬送するコンベアを含んでなり、それらの担体錠剤のうちの1つが、端に示される行配列の分注ノズル106の先に、104で端に示されている。ノズル数は、各行の担体錠剤の数に対応する。行配列の担体錠剤が行配列の分注ノズルを通過するとき、各ノズルは、活性物質の液滴を担体上に導く。次に、行配列の担体錠剤は、加熱装置108の下に搬送される。熱画像カメラ110は、行内の全ての錠剤を走査するように設定され、温度差を検出することができ、その温度差に基づいて、加熱温度、搬送モータ112の速度等の様々な処理パラメータを制御することができる。図示される実施形態では、カメラは、加熱装置から下流の短い距離に配置される。代わりに、カメラは、加熱装置の内部に配置されてもよい。

10

【0065】

図9では、参照番号114は、結晶化容器、発酵容器、沈殿容器等のような、様々な容器のうちの1つであり得る処理容器を指す。容器の温度分布は、容器の側に位置する熱画像カメラ116により監視される。熱画像カメラは、その出力を制御ユニット118に与え、その出力を利用して、温度及び処理時間等の1つ以上の処理パラメータを制御する。

【0066】

上記の各々の実施形態では、熱画像カメラを利用して、データを与えることができ、そのデータから、従来のアナログ式とデジタル式の両方の制御技術を利用して、処理パラメータを制御することができる。熱画像を利用して、人が観察し、人が制御ループに介入するための温度分布、噴霧パターン等の視覚表示を作り出すことができる。上記の装置及びプロセスに対して、様々な変更を行うことができる。複数の熱画像カメラを利用して、例えば、異なる高さに複数の棚を有する凍結乾燥チャンバの事例のように、処理を受けている材料の異なる領域を個別に観察することができる。熱画像カメラからの帰還は、処理パラメータを実時間で制御することに利用することができる。一分量の材料の処理操作から誘導される熱画像データを利用して、他の分量の同材料を後に処理操作するためのパラメータを定めることもできる。

20

【0067】

他の変更は以下に示す請求項において定義される本発明の範囲から逸脱することなく上記で開示された装置および方法に作られてもよい。

以上に説明してきたように、本発明は、以下の発明を包含する。

(1) 製造プロセスであって、材料を、前記材料の複数の異なる領域の温度が互いに異なるようにする処理に供する工程と、熱画像カメラを利用して前記領域を走査することにより、各々の前記領域内の複数の位置での温度を表すデータ集合を生成する工程と、前記データの変化にตอบสนองして少なくとも1つの処理パラメータを調節する、前記データにตอบสนองして前記処理を制御する工程とを含んでなる、製造プロセス。

(2) 第1バッチの材料の複数の異なる領域を走査することにより得られる温度データが、異なる第2バッチの材料を後に処理するための操作パラメータを定めるのに利用される、上記(1)に記載の製造プロセス。

40

(3) 前記材料が医薬材料である、上記(1)に記載の製造プロセス。

(4) 前記処理が、リボン型圧縮、被膜、噴霧乾燥、流体層乾燥、高剪断湿式造粒、結晶化、凍結乾燥、沈殿、発酵、及び低用量の薬理活性液体の分注からなる群から選択される処理操作である、上記(1)に記載の製造プロセス。

(5) 前記データ集合が、2次元画像の形態で表示される、上記(1)に記載の製造プロセス。

(6) 前記データ集合が、電気信号として自動制御装置に与えられ、該制御装置が、該電気信号にตอบสนองして前記処理を制御する、上記(1)に記載の製造プロセス。

50

(7) 医薬組成物の型圧縮機であって、粉末組成物を受容及び搬送するのに適した供給機と、周囲面が対向する一对の対回転ローラであって、前記供給機により搬送された粉末組成物を前記ローラの対向する周囲面の間で受容し、前記組成物に圧力を加え、圧縮された前記組成物で構成される製品を前記ローラに隣接する配送位置で配送するように、前記供給機に対して配置される一对の対回転ローラと、前記製品の温度を検出し、該製品の温度を表す出力信号を与えるための、前記配送位置に向けられた熱画像カメラとを含んでなる、型圧縮機。

(8) 前記型圧縮機の1つ以上の操作パラメータを調節するために、前記熱画像カメラに接続され且つ前記出力信号にตอบสนองする制御器をさらに含んでなり、前記操作パラメータが、前記粉末組成物が前記供給機により搬送される速度、前記対回転ローラの回転速度、前記対回転ローラの間隔、及び前記対回転ローラの温度からなる群から選択されるパラメータである、上記(7)に記載の型圧縮機。

10

(9) 前記制御器にตอบสนองして前記供給機を操作するように設定されたモータを含み、前記制御器が前記モータの速度を調節し、製品温度が上がると前記モータの速度を下げ、製品温度が下がると前記モータの速度を上げる、上記(8)に記載の型圧縮機。

(10) 前記制御器にตอบสนองして前記供給機を操作するように設定されたモータを含み、前記制御器が、製品温度が上がると前記モータの速度を上げ、製品温度が下がると前記モータの速度を下げるように前記モータの速度を調節する、上記(8)に記載の型圧縮機。

(11) 前記制御器にตอบสนองして前記ローラの相互間隔を定める間隔調節器を含み、該制御器が、製品温度が上がると前記ローラの間隔を増し、製品温度が下がると前記ローラの間隔を減らすように調節する、上記(8)に記載の型圧縮機。

20

(12) 前記制御器にตอบสนองして前記ローラの温度を定める温度調節器を含み、該制御器が、製品温度が下がると前記ローラの温度を上げ、製品温度が上がると前記ローラの温度を下げるように調節する、上記(8)に記載の型圧縮機。

(13) 前記制御器にตอบสนองして前記供給機を操作するように設定された第1モータ(該制御器は、製品温度が上がると前記第1モータの速度を下げ、製品温度が下がると前記第1モータの速度を上げるように第1モータの速度を調節する)と、前記制御器にตอบสนองして前記ローラを回転するように設定された第2モータ(該制御器は、製品温度が上がると前記第2モータの速度を上げ、製品温度が下がると前記第2モータの速度を下げるように第2モータの速度を調節する)とを含む、上記(8)に記載の型圧縮機。

30

(14) 前記制御器にตอบสนองして前記供給機を操作するように設定されたモータ(該制御器は、製品温度が上がると前記第1モータの速度を下げ、製品温度が下がると前記モータの速度を上げるようにモータの速度を調節する)と、前記制御器にตอบสนองして前記ローラの相互間隔を定める間隔調節器(該制御器は、製品温度が上がると前記ローラの間隔を増し、製品温度が下がると前記ローラの間隔を減らすように前記ローラの間隔を調節する)とを含む、上記(8)に記載の型圧縮機。

(15) 前記制御器にตอบสนองして前記供給機を操作するように設定されたモータ(該制御器は、製品温度が上がると前記第1モータの速度を下げ、製品温度が下がると前記モータの速度を上げるようにモータの速度を調節する)と、前記制御器にตอบสนองして前記ローラの温度を定める温度調節器(該制御器は、製品温度が下がると前記ローラの温度を上げ、製品温度が上がると前記ローラの間隔を減らすように前記ローラの間隔を調節する)とを含む、上記(8)に記載の型圧縮機。

40

(16) 前記制御器にตอบสนองして前記ローラを回転するように設定されたモータ(該制御器は、製品温度が上がると前記モータの速度を上げ、製品温度が下がると前記モータの速度を下げるようにモータの速度を調節する)と、前記制御器にตอบสนองして前記ローラの相互間隔を定める間隔調節器(該制御器は、製品温度が上がると前記ローラの間隔を増し、製品温度が下がると前記ローラの間隔を減らすように前記ローラの間隔を調節する)とを含む、上記(8)に記載の型圧縮機。

(17) 前記制御器にตอบสนองして前記ローラを回転するように設定されたモータ(該制御器は、製品温度が上がると前記モータの速度を上げ、製品温度が下がると前記モータの速度

50

(24) 前記制御器にตอบสนองして前記供給機を操作するように設定されたモータ(該制御器は、製品温度が上がると前記第1モータの速度を下げ、製品温度が下がると前記モータの速度を上げるようにモータの速度を調節する)と、前記制御器にตอบสนองして前記ローラの相互間隔を定める間隔調節器(該制御器は、製品温度が上がると前記ローラの間隔を増し、製品温度が下がると前記ローラの間隔を減らすように前記ローラの間隔を調節する)と、前記制御器にตอบสนองして前記ローラの温度を定める温度調節器(該制御器は、製品温度が下がると前記ローラの温度を上げ、製品温度が上がると前記ローラの温度を下げるように前記ローラの温度を調節する)とを含む、上記(8)に記載の型圧縮機。

(25) 前記制御器にตอบสนองして前記供給機を操作するように設定された第1モータ(該制御器は、製品温度が上がると前記第1モータの速度を下げ、製品温度が下がると前記第1モータの速度を上げるように第1モータの速度を調節する)と、前記制御器にตอบสนองして前記ローラを回転するように設定された第2モータ(該制御器は、製品温度が上がると前記第2モータの速度を上げ、製品温度が下がると前記第2モータの速度を下げるように第2モータの速度を調節する)と、前記制御器にตอบสนองして前記ローラの相互間隔を定める間隔調節器(該制御器は、製品温度が上がると前記ローラの間隔を増し、製品温度が下がると前記ローラの間隔を減らすように前記ローラの間隔を調節する)と、前記制御器にตอบสนองして前記ローラの温度を定める温度調節器(該制御器は、製品温度が下がると前記ローラの温度を上げ、製品温度が上がると前記ローラの温度を下げるように前記ローラの温度を調節する)とを含む、上記(8)に記載の型圧縮機。

(26) 前記制御器にตอบสนองして前記供給機を操作するように設定された第1モータ(該制御器は、製品温度が上がると前記第1モータの速度を下げ、製品温度が下がると前記第1モータの速度を上げるように第1モータの速度を調節する)と、前記制御器にตอบสนองして前記ローラを回転するように設定された第2モータ(該制御器は、製品温度が上がると前記第2モータの速度を下げ、製品温度が下がると前記第2モータの速度を上げるように第2モータの速度を調節する)と、前記制御器にตอบสนองして前記ローラの相互間隔を定める間隔調節器(該制御器は、製品温度が上がると前記ローラの間隔を増し、製品温度が下がると前記ローラの間隔を減らすように前記ローラの間隔を調節する)と、前記制御器にตอบสนองして前記ローラの温度を定める温度調節器(該制御器は、製品温度が下がると前記ローラの温度を上げ、製品温度が上がると前記ローラの温度を下げるように前記ローラの温度を調節する)とを含む、上記(8)に記載の型圧縮機。

(27) 少なくとも1つの前記ローラを冷却する手段と、前記制御器にตอบสนองして前記ローラを回転するように配置されたモータとを含み、該制御器が、製品温度が上がると前記モータの速度を下げ、製品温度が下がると前記モータの速度を上げるようにモータの速度を調節する、上記(8)に記載の型圧縮機。

(28) 医薬組成物用の型圧縮機であって、粉末組成物を受容及び搬送する供給手段と、周囲面が対向する一対の対回転ローラであって、前記供給手段により搬送された粉末組成物を前記ローラの対向する周囲面の間で受容し、前記組成物に圧力を加え、圧縮された前記組成物で構成される製品を前記ローラに隣接する配送位置で配送するように、前記供給機に対して配置される一対の対回転ローラと、前記製品の温度を前記配送位置で検出し、該製品の温度を表す出力信号を与える熱画像手段と、前記型圧縮機の少なくとも1つの操作パラメータを調節するために、前記出力信号にตอบสนองする制御手段であって、前記操作パラメータが、前記粉末組成物が前記供給機により搬送される速度、前記対回転ローラの回転速度、前記対回転ローラの間隔、及び前記対回転ローラの温度からなる群から選択されるパラメータである、制御手段とを含んでなる、型圧縮機。

(29) 医薬組成物を型圧縮する方法であって、周囲面が対向する一対の対回転ローラの間でローラ間隙に粉末組成物を供給し、前記ローラ間隙中の前記組成物に圧力を加える工程と、前記ローラに、圧縮された前記組成物で構成される製品を前記ローラに隣接する配送位置で配送させる工程と、前記配送位置で前記製品を熱画像化することにより、該製品の温度を表す信号を与える工程と、前記信号にตอบสนองした制御器により前記型圧縮機の少なくとも1つの操作パラメータを調節する工程であって、前記操作パラメータが、前記粉末

10

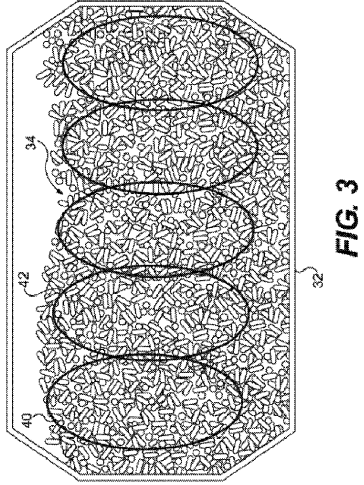
20

30

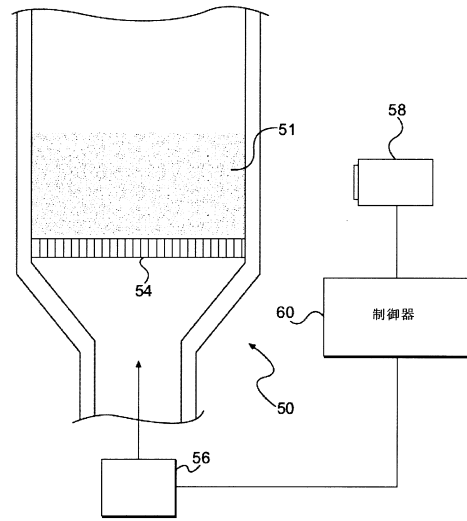
40

50

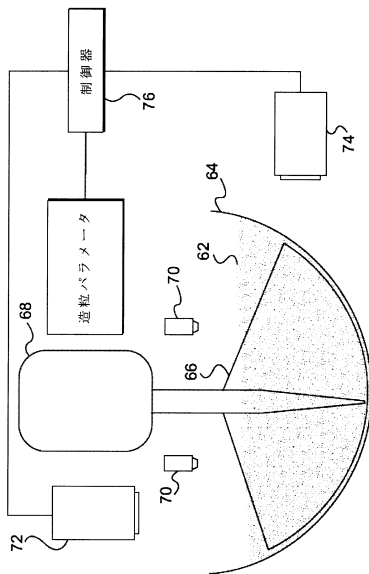
【図3】



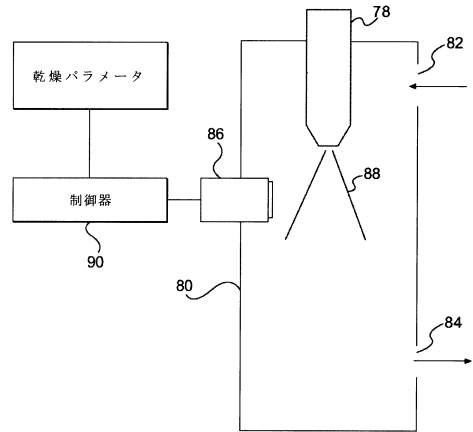
【図4】



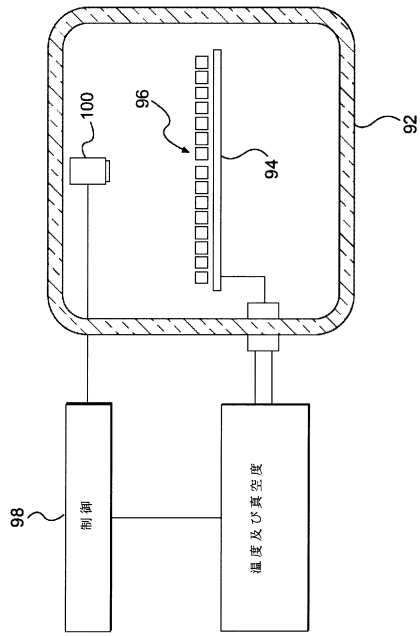
【図5】



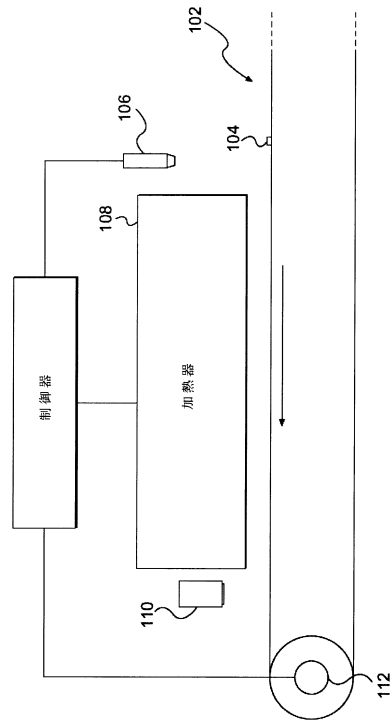
【図6】



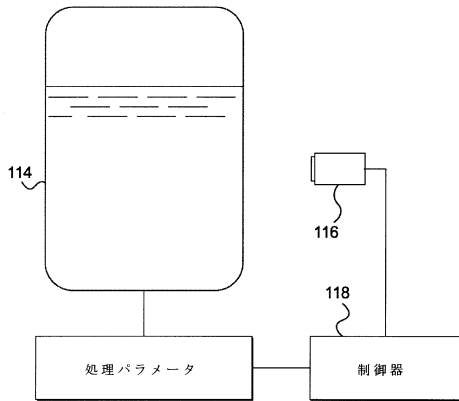
【図7】



【図8】



【図9】



フロントページの続き

(74)代理人 100111730

弁理士 伊藤 武泰

(72)発明者 ゼイン、エイ．アルブ

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250

審査官 金丸 治之

(56)参考文献 特表2002-502968(JP,A)

特開平05-293357(JP,A)

特開2002-095950(JP,A)

特開昭57-105233(JP,A)

特開昭58-36648(JP,A)

特表2005-515241(JP,A)

特開平8-57289(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61J 3/10

G01J 5/48