

3 単位体積当たりの攪拌所要動力(Pv 値)を用い管理する製造方法に関する文書
4 (案)
4

Pv 値を用い管理される製造方法を申請するために想定した与条件

- ・ 粉碎工程前での粒度制御が重要であり、未粉碎原薬粒径が CQA。
- ・ CQA に影響する CPP は、最終精製晶析工程の晶析温度と攪拌効率。
- ・ 将来の設備変更及び生産効率向上を考慮し、攪拌効率の制御パラメータとして攪拌速度（回転数）を用いず、Pv 値と晶析温度のデザインスペース（DS）を管理戦略として採用
- ・ 上記条件下における開発研究により、図 1 に示す DS の設定が可能となったものとする、粉碎工程前の未粉碎原薬粒径許容幅が 60~140 μm である時の CPP 許容領域(白色)において、Pv 値：350~550W/m³、晶析温度：12~30 の範囲内の DS（青色範囲）で申請する。

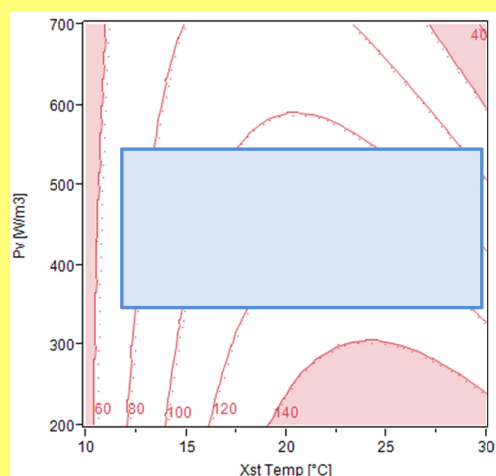


図 1：ケースサンプルの DS

1. Pv 値を用いて管理する製造プロセスの承認申請書記載例

Step XX (重要工程) (晶析、分離、乾燥)

原薬粗体[『](100 kg)[』]^{注1)}、エタノール[『](500 L)[』]^{注1)}を仕込み、活性炭[『](3 kg)[』]^{注1)}を加え還流下で撹拌する。懸濁液をろ過し、12~30^{注2)}に冷却したのち、撹拌所要動力(Pv 値) 350~550 W/m³^{注2)}の撹拌効率下で精製水[『](500 L)[』]^{注1)}を滴下する。析出した結晶を分離し、精製水で洗浄する。結晶を乾燥して、原薬を得る。(収量 90kg, 収率 90%)

注1) スケールにより変動する数値であり、届出事項

注2) これらはデザインスペースを構成するパラメータであり、未粉碎粒径を制御する。

2. Pv 値を用いて管理する製造プロセスの承認申請書添付資料記載例

__本ステップにおいて、すでに述べたように、別途実施した品質リスクマネジメント研究の結果、CQA となる未粉碎原薬粒度に影響を及ぼす CPP は最終晶析工程における晶析温度と撹拌効率と特定されている。

撹拌状態を管理するためには、撹拌速度(撹拌回転数)を CPP として、設定することが一般的であるが、液量や撹拌翼径等が異なる場合は、同じ撹拌速度でも槽内流動状態が変わりうる。特に実験室スケールでは撹拌翼が小さいため、実機スケールよりも速い撹拌速度が必要となることが多い。将来的なスケールアップを見込んで、本反応では、撹拌速度の代わりにスケールに非依存のとされる単位体積当たりの撹拌所要動力(動力係数、Pv 値)を用いて、撹拌状態を管理することとした。

化学工学の理論では、液量や撹拌翼径等の条件を加味した撹拌効率に相当する“Pv 値を用いることで、撹拌速度(撹拌回転数)を用いるよりも、正確に撹拌効率を評価することが可能である。撹拌所要動力とは撹拌翼が流体に対して消費した動力を意味し、幾何学的相似性がある装置間では、単位体積当たりの撹拌所要動力(Pv 値)は次式であらわされる。Pv 値が同一であれば、同一の撹拌効率を有することとされている。従って、幾何学的な相似性のある設備変更に対して、Pv 値の使用は有効である。スケールアップ時に撹拌翼径や液量が変わる場合、Pv 値が一定となるように撹拌速度を設定することで、撹拌効率が同等となることが期待される。

撹拌速度と Pv 値の関係は式 1 で記述される。

$$Pv = N_p r N^3 d^5 / V \quad \text{式 1}$$

(N_p : 動力数(撹拌機の持つ固有値(無次元数))、 r : 液比重、 N : 撹拌速度、 d : 撹拌翼スパン、 V : 液量)

実際に、実験室レベル(槽容量 300,mL)を用いて所定の粒径が得られた時の撹拌速度 546rpm

45 から求められた Pv 値 (450W/m³) を満足させるように、工場 A において、同一晶析温度条件
 46 下撈拌速度を 77rpm に設定し撈拌を実施したところ、所定の粒度の結晶が得られ、本モデルが
 47 有効であった (表 1) 。

46

47 表 1 工場 A と実験室レベルにおける撈拌回転速度

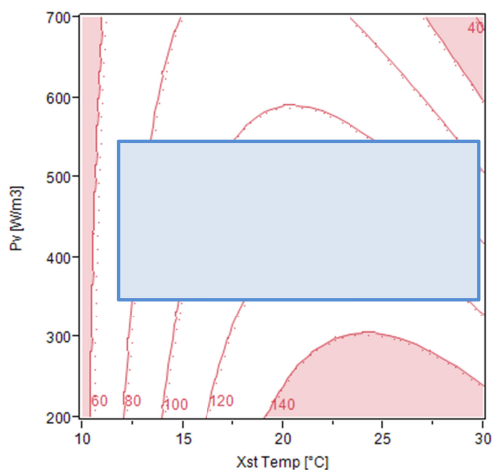
			実験室	工場A
槽容量			300ml	2m ³
撈拌翼			3枚後退翼	3枚後退翼
撈拌翼スパン	d	[m]	0.049	0.91
槽径	D	[m]	0.075	1.4
撈拌翼/槽径比	d/D	[-]	0.65	0.65
晶出撈拌速度	N	[rpm]	546	77
		[s ⁻¹]	9.10	1.29
	ω	[rad/s]	57.1	8.1
液比重	ρ	[kg/m ³]	845	845
液粘度	μ	[Pa·s]	5.0E-04	5.0E-04
撈拌レイノルズ数	Re (= ρNd ² /μ)	[-]	3.72E+04	1.81E+06
動力数	Np (= P/ρN ³ d ⁵)	[-]	0.40	0.40
撈拌所要動力	P (= T · ω = T · 2πN)	[W]	0.072	449.9
トルク	T (= 9.807×10 ⁻⁵ ×[g·cm])	[J]	0.001	55.658
トルク測定値	t	[g·cm]	13	567528
液深/槽径比	H/D	[-]	0.483	0.464
液深	H	[m]	0.036	0.650
液容量	V	[L]	0.16	1000
Pv値	Pv (= P / V = NppN ³ d ⁵ / V)	[W/m ³]	450	450
パッチサイズ			[kg]	0.016

	Pv値 [W/m ³]		実験室 工場A	
			回転数[rpm]	
入力	550	→	584	83
出力	450	→	546	77
	350	→	502	71

Pv値一定

48

52 CQA となる未粉碎原薬粒度に影響を及ぼす CPP は最終晶析工程における晶析温度と撈拌効
 53 率である。撈拌効率の制御パラメータとして上記説明に基づく Pv 値を用い、CQA 目標管理幅
 54 60-140 μm を確保できる CPP (晶析温度 · Pv 値) 管理範囲を、実験計画法により DS として導
 55 き出した (図 1) 。



53

54

55 図 1 未粉碎原薬粒度と Pv 値及び晶析温度との関係

56 青の四角内が申請に用いるデザインスペース

56

57 工場 A や実験室の攪拌槽と幾何学的相似形が成立する場合にあっても、仕込み量によっては
58 液深と槽径の比(H/D)は厳密には同じではない。300 mL 実験スケールにおいて、H/D が 0.4 ~
59 0.6 の範囲で実験を行い、未粉碎粒径への影響を確認した。その結果、H/D が変わっても同じ
60 Pv 値になるように攪拌速度を設定していれば、未粉碎粒径への影響は見られなかったため、同
61 範囲内において H/D はクリティカルな因子ではないと判断された。ただし、仕込み量の違いに
62 よる影響を否定しきれないため、実際の設備変更においては、未粉碎粒径コントロールについて
63 の verification を実施するものとする。

64

65 3 . Pv 値を用いて管理する製造プロセスの製品標準書記載例

66 工場 A の記載例：

67 stepXX

68 本ステップは、晶析温度と攪拌所要動力が CQA である未粉碎原薬粒径に対してデザインスペ
69 ースを構成する。CQA となる未粉碎原薬粒度の目標管理幅 60-140 μm であり、この粒径を確
70 保する Pv 値の管理範囲は 350-550 W/m^3 である。

71 Pv 値は次式であらわされる。

$$72 \text{Pv} = N_p r N^3 d^5 / V \quad (\text{式 1})$$

73 (N_p : 動力数 (攪拌機を持つ固有値(無次元数))、 r : 液比重、 N : 攪拌速度、 d : 攪拌翼スパン、
74 V : 液量)

75 本工場 A 攪拌槽、及びバッチサイズ (100kg) においては、表 1 工場 A 欄に記載の各パラメー
76 タを式 1 に入力し、未粉碎原薬粒径の管理値を満たす攪拌速度を得ることができる。

77 本工場 A ステップ XX 攪拌槽における Pv 値 350-550 W/m^3 に対応する攪拌速度は 71-83 rpm で
78 ある。

79

80 注)

81 液量や攪拌翼径等が異なる場合は、同じ攪拌速度でも槽内流動状態が変わりうる。幾何学的な
82 相似性が成立する場合、“単位体積あたりの攪拌所要動力 (Pv 値)” を用いることで、様々な攪
83 拌槽、及び液量に対して同じ攪拌効率となるように攪拌速度を算出することが可能である。表 1
84 における H/D=0,4~0.6 の範囲で実質的な幾何学的相似性が成立する。 .

85

86 表 1 : Pv 値計算のパラメータ

87 (実験室で行った時の攪拌速度から、Pv 値を算出し、同じ Pv 値となるように使用工場攪拌槽
88 の攪拌速度を設定する。)

89

90

			実験室	工場A	
槽容量			300ml	2m ³	
3枚後退翼			3枚後退翼	3枚後退翼	
搅拌翼スパン	d	[m]	0.049	0.91	
槽径	D	[m]	0.075	1.4	
搅拌翼/槽径比	d/D	[-]	0.65	0.65	
晶出搅拌速度	N	[rpm]	546	77	
		[s ⁻¹]	9.10	1.29	
		[rad/s]	57.1	8.1	
液比重		[kg/m ³]	845	845	
液粘度	μ	[Pa · s]	5.0E-04	5.0E-04	
搅拌レイノルズ数	Re (= Nd ² μ)	[-]	3.72E+04	1.81E+06	
動力数	Np (= P / N ³ d ⁵)	[-]	0.40	0.40	
搅拌所要動力	P (= T · = T · 2 N)	[W]	0.072	449.9	
トルク	T (= 9.807x10 ⁻⁵ x[g · cm])	[J]	0.001	55.658	
トルク測定値	t	[g · cm]	13	567528	
液深/槽径比	H/D	[-]	0.483	0.464	
液深	H	[m]	0.036	0.650	
液容量	V	[L]	0.16	1000	
Pv値	Pv (=P / V= Np N ³ d ⁵ / V)	[W/m ³]	450	450	
バッチサイズ			[kg]	0.016	100

	Pv値	実験室	工場A
	[W/m ³]		回転数[rpm]
入力	550	→	584
出力	450	→	546
	350	→	502

Pv値一定

91

92 工場 B の記載例 :

93 stepXX

94 本ステップは、晶析温度と搅拌所要動力が CQA である未粉碎原薬粒径に対してデザインス
 95 ースを構成する。CQA となる未粉碎原薬粒度の目標管理幅 60-140 μ m であり、この粒径を確
 96 保する Pv 値の管理範囲は 350-550 W/m³ である。

97 Pv 値は次式であらわされる。

98
$$Pv = N_p r N^3 d^5 / V \quad (\text{式 1})$$

99 (N_p : 動力数 (搅拌機の持つ固有値(無次元数)) , r : 液比重、 N : 搅拌速度、 d : 搅拌翼スパン、
 100 V : 液量)

101 本工場 B 搅拌槽、及びバッチサイズ (300kg) においては、表 2 工場 B 欄に記載の各パラメー
 102 タを式 1 に入力し、未粉碎原薬粒径の管理値を満たす搅拌速度を得ることができる。

103 本工場 B ステップ XX 搅拌槽における Pv 値 350-550 W/m³ に対応する搅拌速度は 60-69rpm で
 104 ある。

105

106 注)

107 液量や搅拌翼径等が異なる場合は、同じ搅拌速度でも槽内流動状態が変わりうる。幾何学的な
 108 相似性が成立する場合、“単位体積あたりの搅拌所要動力 (Pv 値) ” を用いることで、様々な搅
 109 拌槽、及び液量に対して同じ搅拌効率となるように搅拌速度を算出することが可能である。表 2
 110 における H/D=0.4~0.6 の範囲で実質的な幾何学的相似性が成立する。

111

112 表 2 : Pv 値計算のパラメータ

- 113 (実験室で行った時の攪拌速度から、Pv 値を算出し、同じ Pv 値となるように使用工場攪拌槽
 114 の攪拌速度を設定する。)

			実験室	工場A	工場B	
槽容量			300ml	2m ³	5m ³	
攪拌翼			3枚後退翼	3枚後退翼	3枚後退翼	
攪拌翼スパン	d	[m]	0.049	0.91	1.26	
槽径	D	[m]	0.075	1.4	1.95	
攪拌翼/槽径比	d/D	[-]	0.65	0.65	0.65	
晶出攪拌速度	N	[rpm]	546	77	65	
		[s ⁻¹]	9.10	1.29	1.08	
		[rad/s]	57.1	8.1	6.8	
液比重		[kg/m ³]	845	845	845	
液粘度	μ	[Pa · s]	5.0E-04	5.0E-04	5.0E-04	
攪拌レイノルズ数	Re (= Nd ² /μ)	[-]	3.72E+04	1.81E+06	2.92E+06	
動力数	Np (= P / N ³ d ⁵)	[-]	0.40	0.40	0.40	
攪拌所要動力	P (= T · = T · 2 N)	[W]	0.072	449.9	1349.6	
トルク	T (= 9.807×10 ⁻⁵ ×t[g·cm])	[J]	0.001	55.658	199.138	
トルク測定値	t	[g·cm]	13	567528	2030566	
液深/槽径比	H/D	[-]	0.483	0.464	0.515	
液深	H	[m]	0.036	0.650	1.005	
液容量	V	[L]	0.16	1000	3000	
Pv値	Pv (=P / V= Np N ³ d ⁵ / V)	[W/m ³]	450	450	450	
バッチサイズ			[kg]	0.016	100	300

Pv値	実験室	工場A	工場B
[W/m ³]	回転数[rpm]		
550	584	83	69
450	546	77	65
350	502	71	60

入力
出力

Pv値一定

- 115
116