第18回医薬品品質フォーラム（東京）

装置メーカの取り組み

2016年2月3日
㈱パウレック
技術本部
研究開発部
長門　琢也

ヒューマンサイエンス研究会　これまでの研究課題

研究年度	分担研究課題名	工程	PATツール	検討したモニタリング品質
H16年度	医薬品製品開発又は製造工程管理における高度分析技術を用いた評価法の検討	流動層粒子コーティング	NIR	被膜含量 溶出特性
H17年度		流動層粒子コーティング (製造条件を変更)	NIR	薬物含量
H18年度		流動層粒子コーティング (原料を変更)	NIR	被膜含量 溶出特性
H19年度	評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程	流動層微粒子コーティング	NIR	被膜含量 粒子径
H20年度		流動層造粒乾燥	FBRM	粒度分布 (個数基準)
H21年度		錠剤コーティング (5kgスケール)	NIR	被膜含量 水分
H22年度	先端評価法を用いた製剤開発および製造工程に関する研究	錠剤コーティング (100kgスケール)	NIR	被膜含量 水分
H23年度		錠剤コーティング	テラヘルツ	被膜厚み
H24年度		錠剤コーティング		被膜厚み
H25年度		配管輸送中の粉体	NIR	含量
H26年度	製剤開発及び製造工程管理に用いる先端的分析評価手法の開発研究	連続造粒	NIR 粒度分布計	粒度分布 水分

微粒子コーティングプロセスのNIR計測

H19年度

AOTF分光方式NIR

フーリエ変換方式NIR

複合型微粒子コーティング装置の製品容器外部の窓を利用してNIRヘッドを設置.焦点距離をガラス面の内側に合わせる.

⇒測定部の流動性がスペクトルに大きく影響.特にプロセスの前半と後半.付着性に応じてエアパージ必要.

錠剤コーティング装置へのNIR設置

H21年度
H22年度

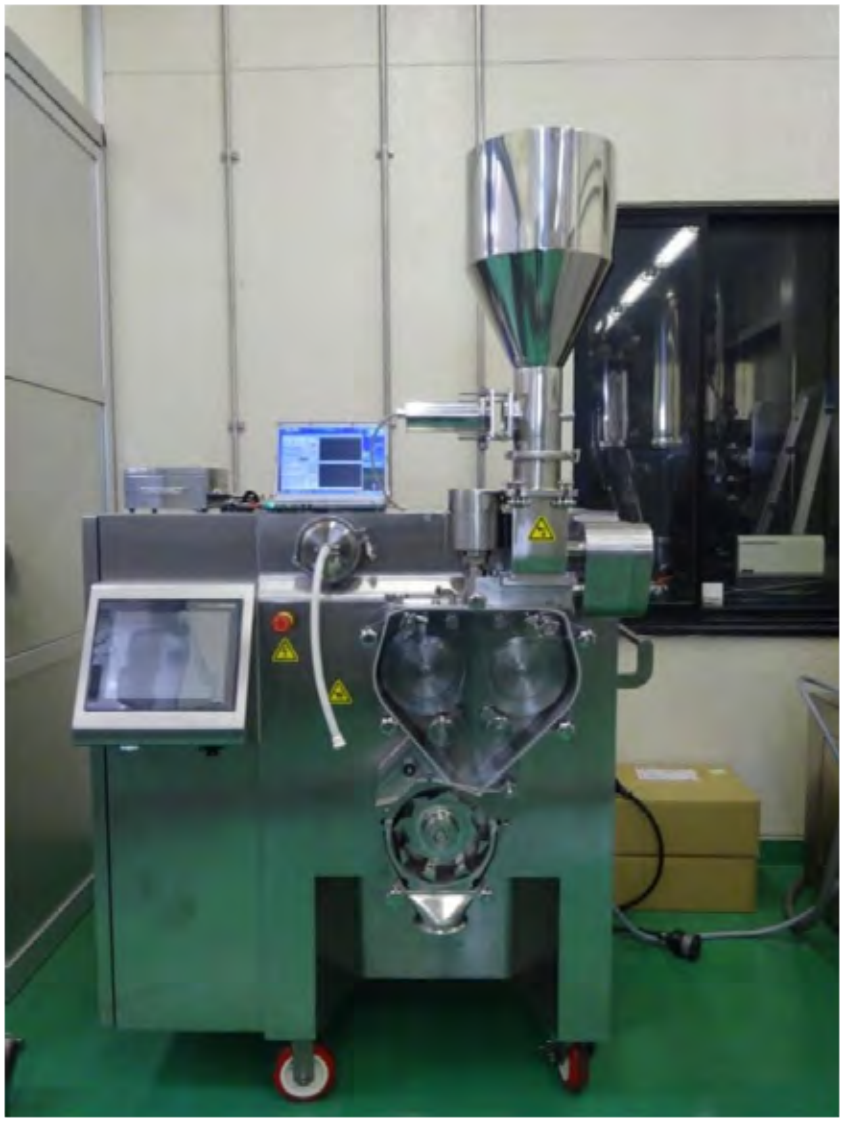
5kg/バッチ

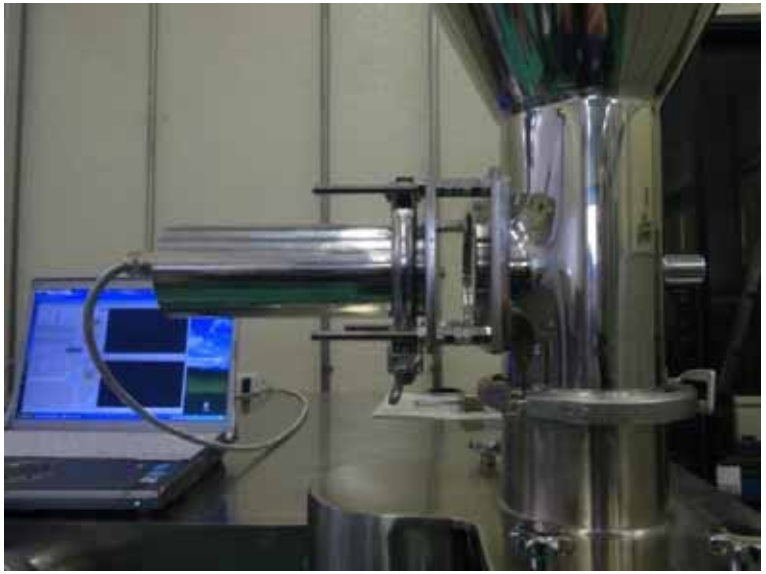
約100kg/バッチ

コーティング中

乾式造粒機投入部配管で粉粒体のNIR計測

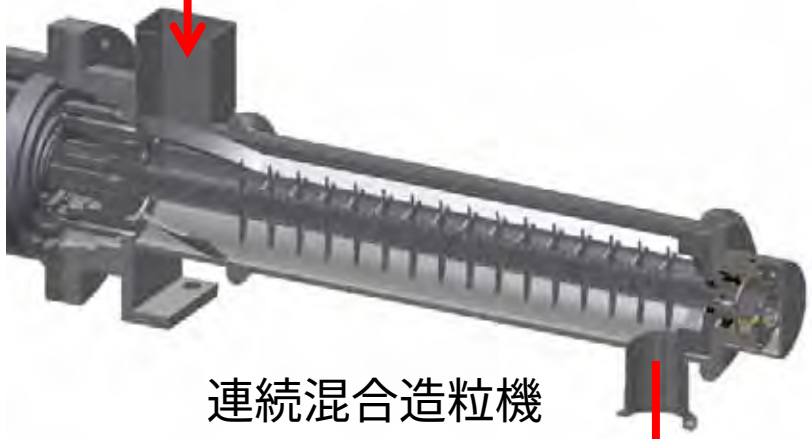
H25年度





連続造粒プロセスにおけるPATツールによるモニタリング

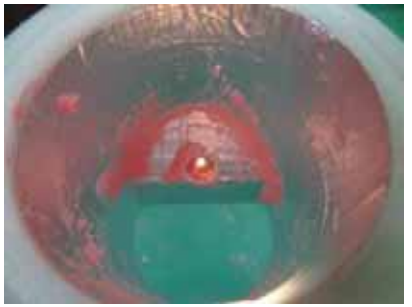
H26年度



連続混合造粒機

造粒Wet顆粒

NIR エアパージ有り



NIR測定部の
付着の様子

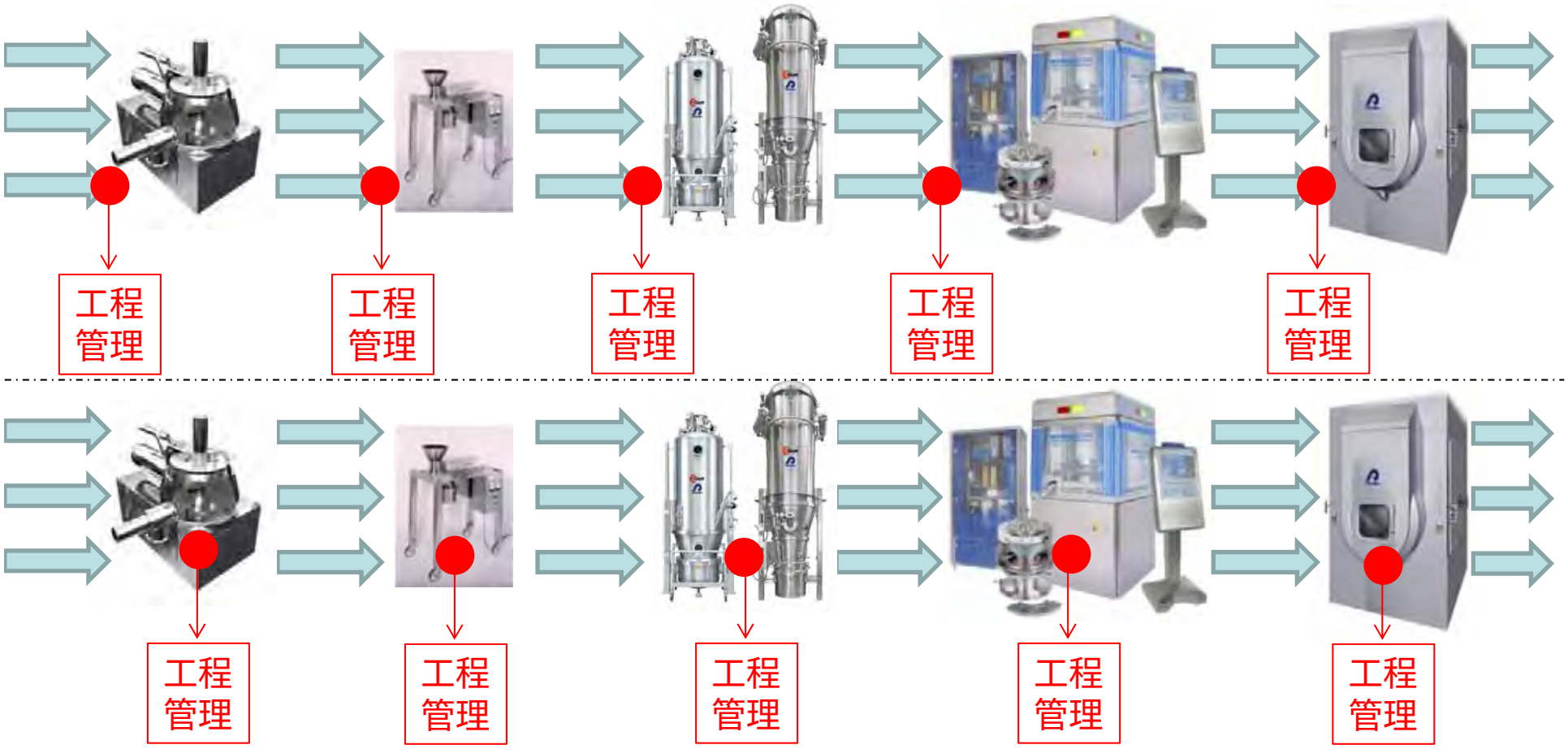
粒度分布測定計 エアパージ有り

連続製造への注目

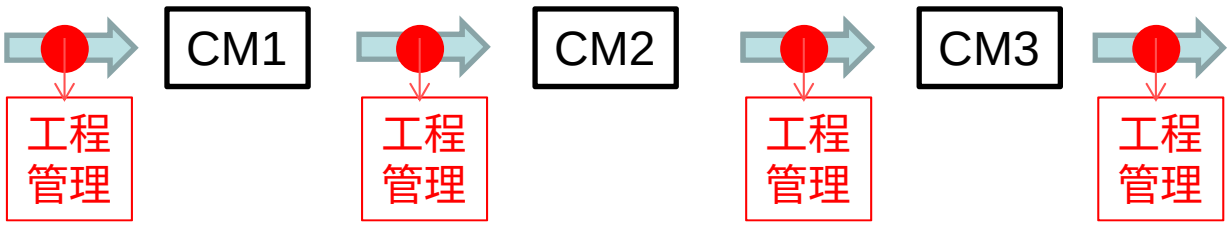
- 新薬開発のための開発期間と費用の削減
  -スケールアップ不要、QbD適用が容易である。
- Small Footprint
  -機械の設置面積が小さい。省力化。
- 製品ライフサイクルに合わせた生産量の柔軟性
  -在庫量の削減→保管スペース削減→コスト削減
- PATによる工程管理
  -工程中に品質を管理することで最終製品品質をコントロール。
- その他

➢ 高い生産効率によって医薬品をタイムリーかつ安価に製造することができる。

工程管理方法（従来法とPATの導入）



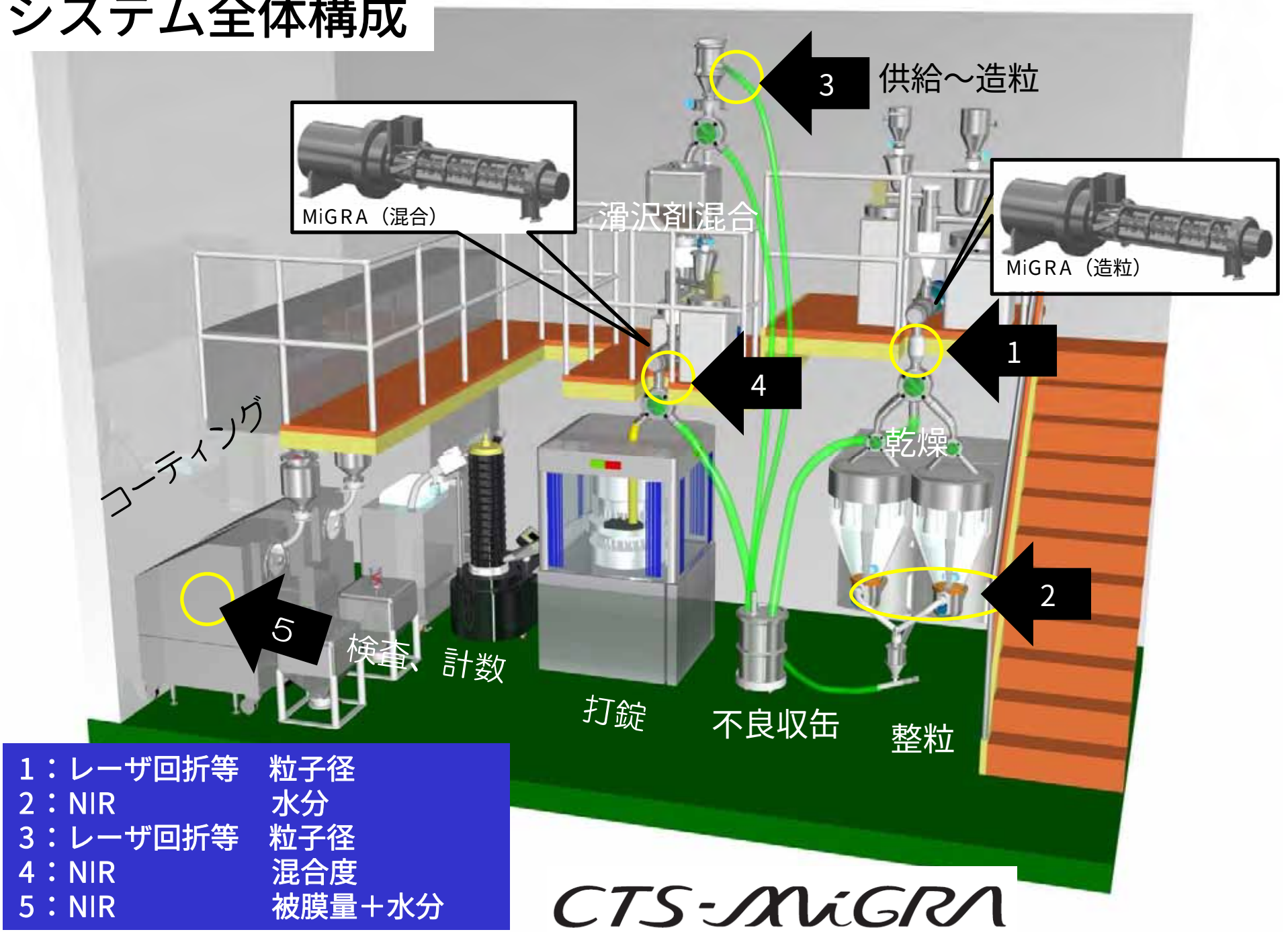
連続製造



パウレックの連続製造システム（CTS-MiGRAシステム）

工程	重要品質特性	各単位操作のスケールエフェクト	連続製造システムへの方向性	パウレック連続製造システムの特徴	PAT要否
原料混合	含量	大	ブレード混合方式による連続化を採用	精密な混合により均一性確保	必要
造粒	粒度分布	大	ブレード造粒方式による連続化を採用	精密造粒による連続プロセスに適合する均一な造粒体調整	必要
乾燥	乾燥後水分	小	乾燥効率に優れた流動層バッチ連続方式採用	設置面積を考え小型流動層を並列配置。	必要
混合	含量	大	ブレード混合方式による連続化を採用	混合用に最適化されたブレード/スクレーパ仕様を採用	必要
打錠	硬度	大	従来法による連続製造	圧縮時間延長による高い成形性と生産量調整 FS12杵/FS19杵	従来法
コーティング	被膜量	大	品質に優れた従来方式によるバッチ連続方式採用	コータ内部にPATツールを内蔵し、従来品質の終点管理を実施。	必要

システム全体構成



1：レーザ回折等	粒子径
2：NIR	水分
3：レーザ回折等	粒子径
4：NIR	混合度
5：NIR	被膜量＋水分

CTS-MiGRA

連続製造処方

原料名	概要	割合	
EXPLOTAB®	デンプングリコール酸ナトリウム	3%	崩壊剤
PROSOLV®	セルロース＋軽質無水ケイ酸	10%	成形剤
乳糖	賦形剤	82%	
アセトアミノフェン	薬物	5%	
HPC-L	結合剤	3.5%	外割
PRUV®	滑沢剤	0.5/1.5/2.5%	外割

フマル酸ステアリルナトリウムPRUV®を3水準を原料に事前混合した。
またコントロールとして外添条件でも実施した。

連続製造装置：CTS-MiGRA-CM（POWREX）

打錠物性結果

	PRUV® 1.5%条件	PRUV® 0.5%条件	PRUV® 1.5%条件	PRUV® 2.5%条件
PRUV® 投入方法	後添	プレミックス	プレミックス	プレミックス
排出圧力	303N	562N	379N	224N
錠剤硬度	86.1N	63.8N	66.5N	62.9N
崩壊時間	0.45min	0.41min	0.42min	0.45min

PRUV®を後添した条件とPRUV®を造粒原料にプレミクスしたものとを比較すると若干硬度は低下したが打錠障害はまったくみられなかった。
またPRUV®量を増やしてゆくと錠剤の排出圧力は低下する傾向が得られ、造粒原料としてプレミクスしても滑沢剤の機能を損なわない優れた原料であることがわかった。

またEXPLOTAB®,PROSOLV®は少量添加で優れた成形性および崩壊性を示す錠剤が得られた。

以上の結果からPRUV®量1.5%を造粒原料に添加し、およそ2時間の連続製造を実施した。

連続製造条件

CTS-MG-100

	ブレード	運転条件	ブレード種	本体加温	本体傾斜
造粒	センター	6000/min	クロス＋ナイフ	有り：40℃	水平
	スクレーパ	60/min	ストレート		
滑沢剤混合	センター	1000/min	パドル	無し：室温	-10°傾斜
	スクレーパ	30/min	スプライン		

CTS-FD-01W

流動層	運転条件
風量	1.2m^3/min
給気温度	85℃
1層供給量	約1kg 供給時間240s
乾燥終点	製品温度40℃

QC-U10

整粒機	回転数
インペラ	丸型
スクリーン	Φ1.58
回転数	2400/min

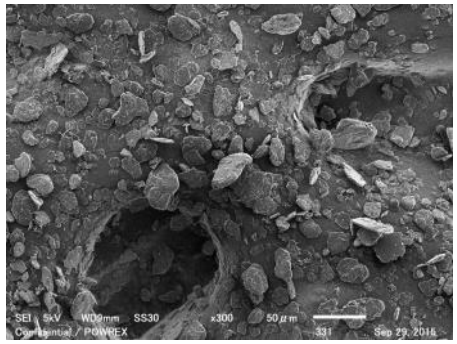
1090i（FETTE）

打錠機	運転条件
回転盤回転数	46.3/min
FOM回転数	20/min
予圧	3.0kN
本圧	10.0kN

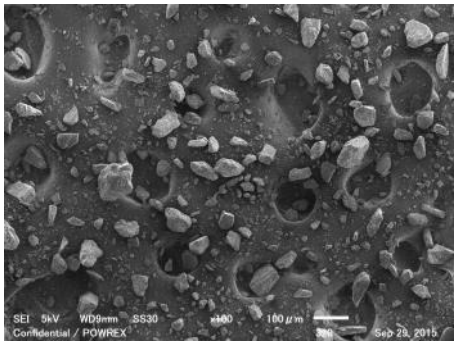
・原料供給：15kg/Hr、・加水量：24%、・連続造粒時間：2時間

連続製造運転時の様子

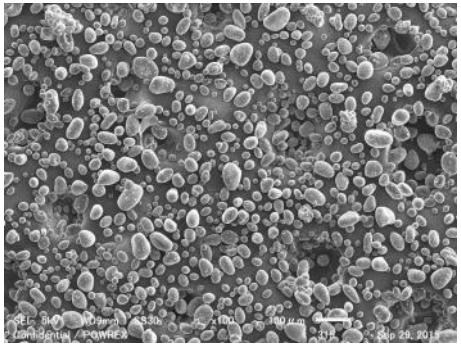
SEM観察結果（×100）



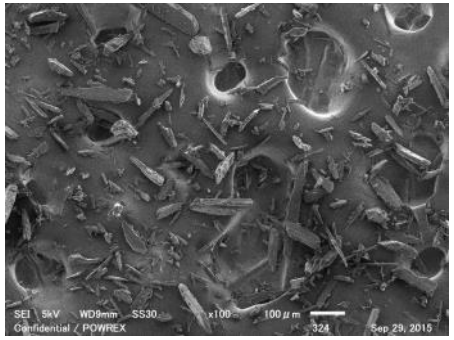
PRUV ®（×300）



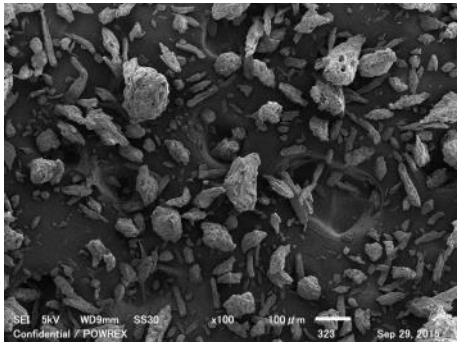
乳糖200M



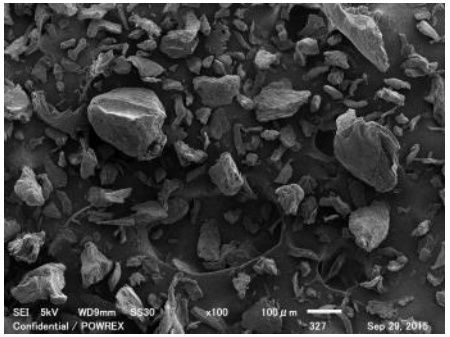
EXPLOTAB ®



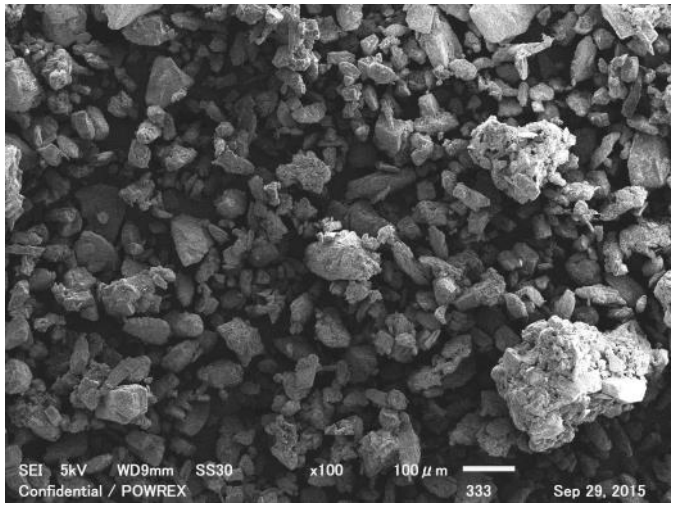
アセトアミノフェン



PROSOLV ®

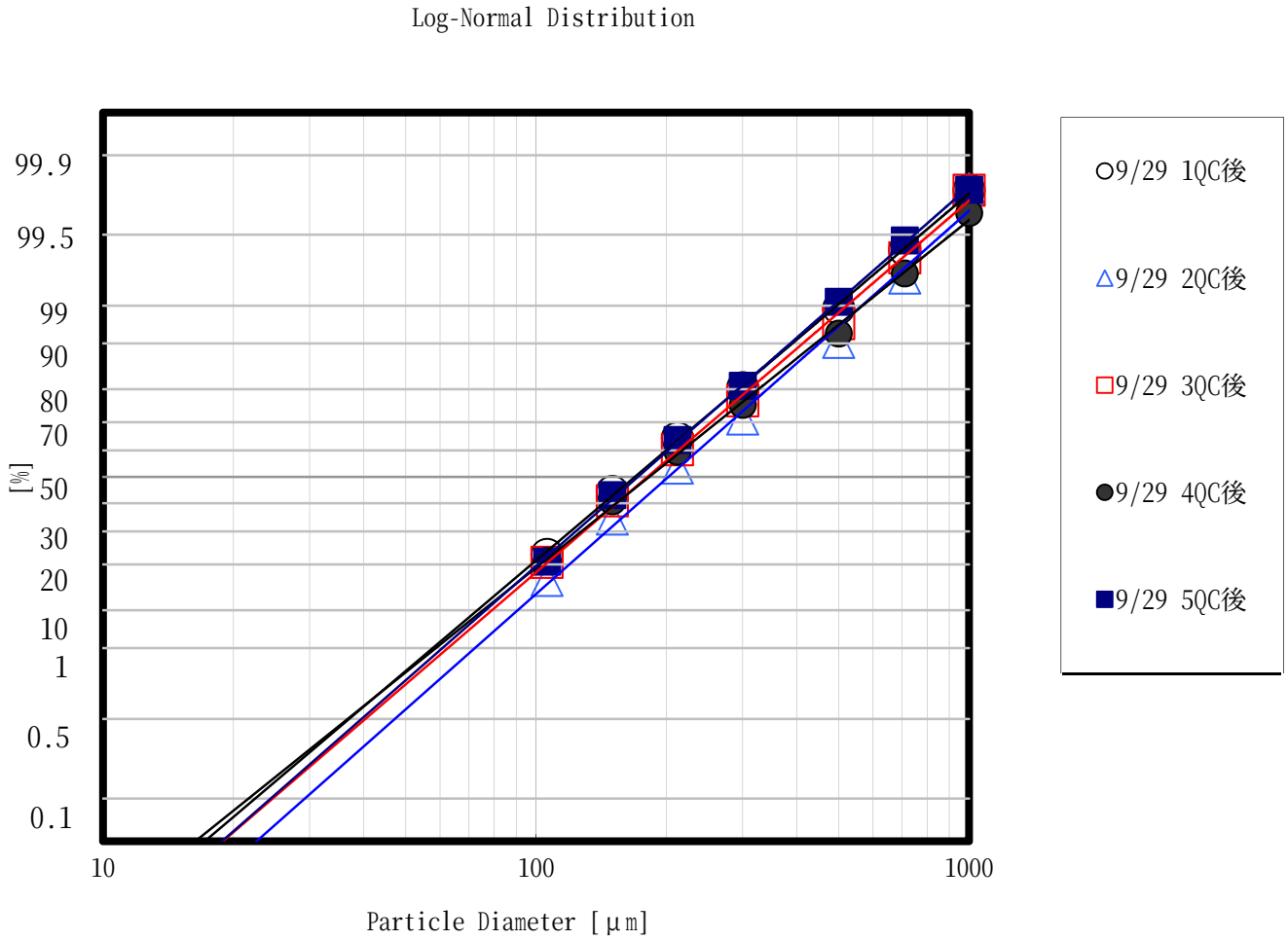


HPC-L



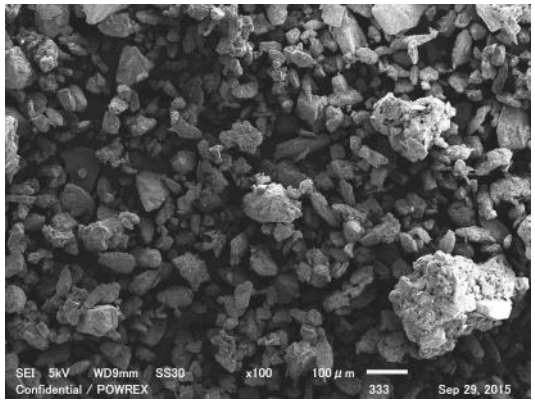
連続製造顆粒

整粒後粒子径分布

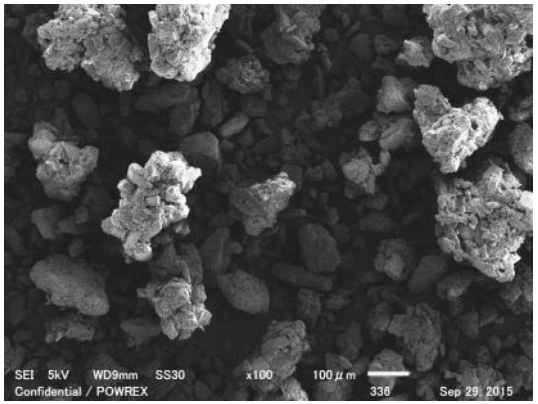


平均粒子径200μm付近の製錠顆粒を安定して製造することができた。

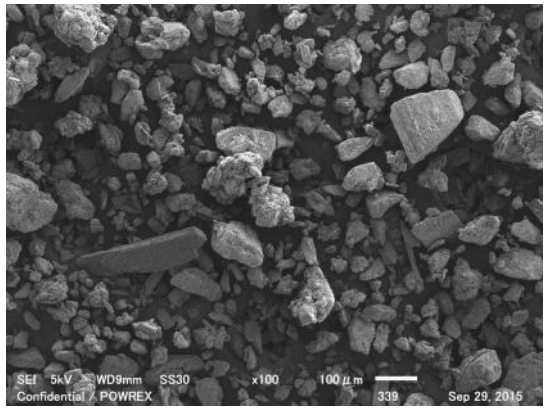
整粒顆粒SEM観察結果



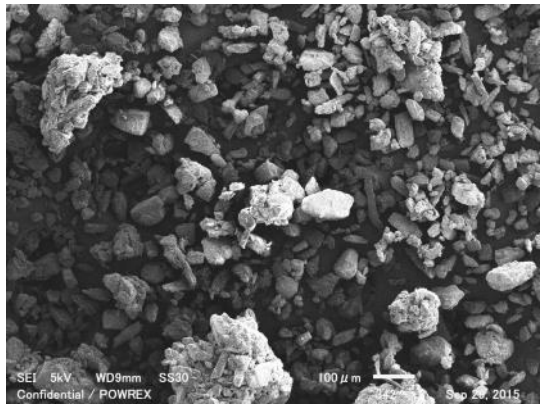
30min



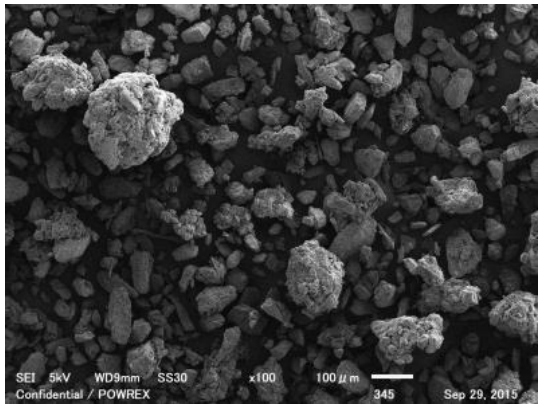
60min



90min

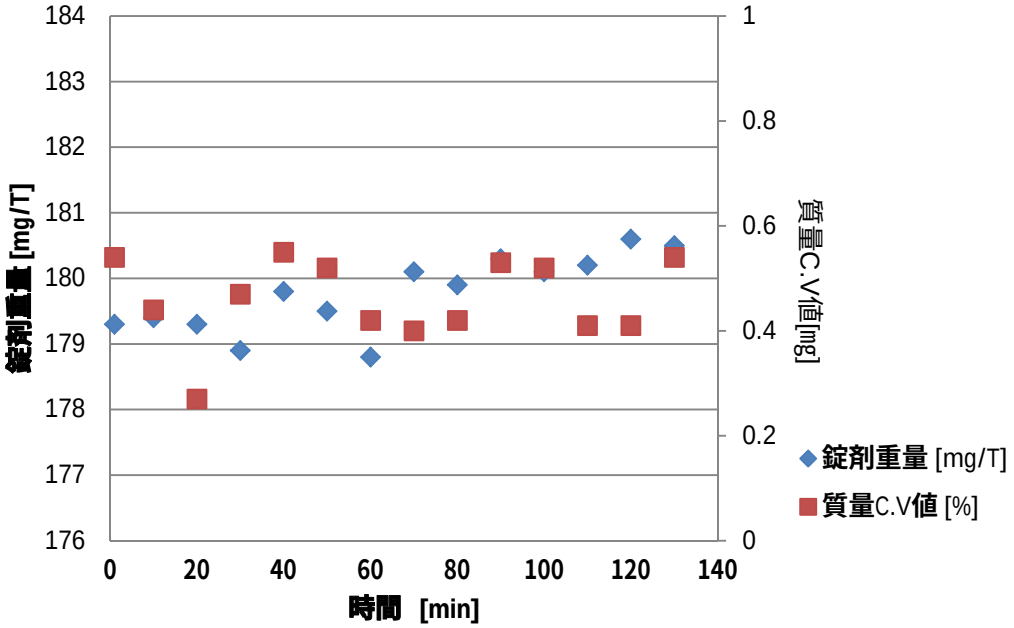


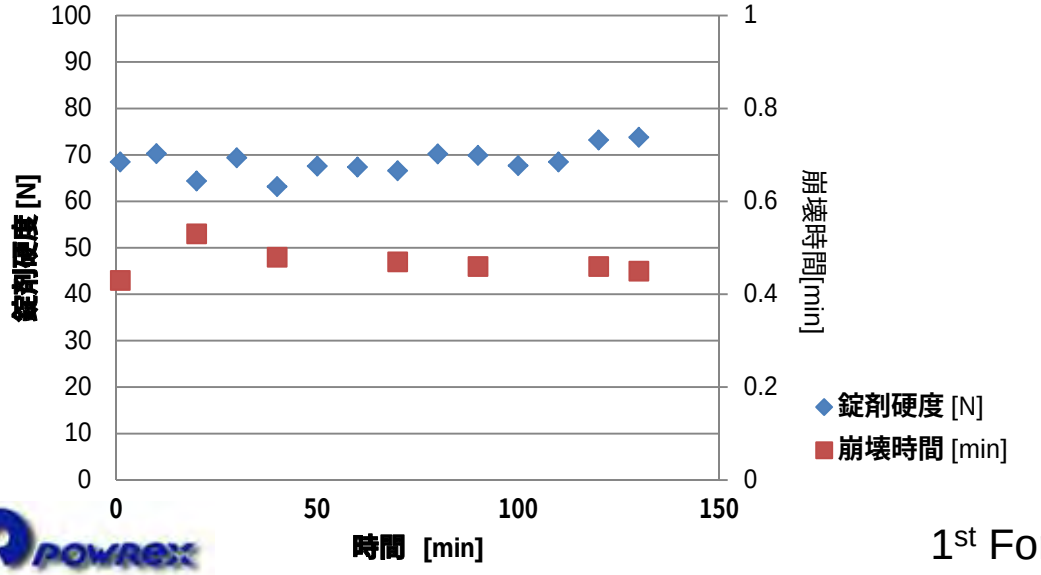
120min



150min

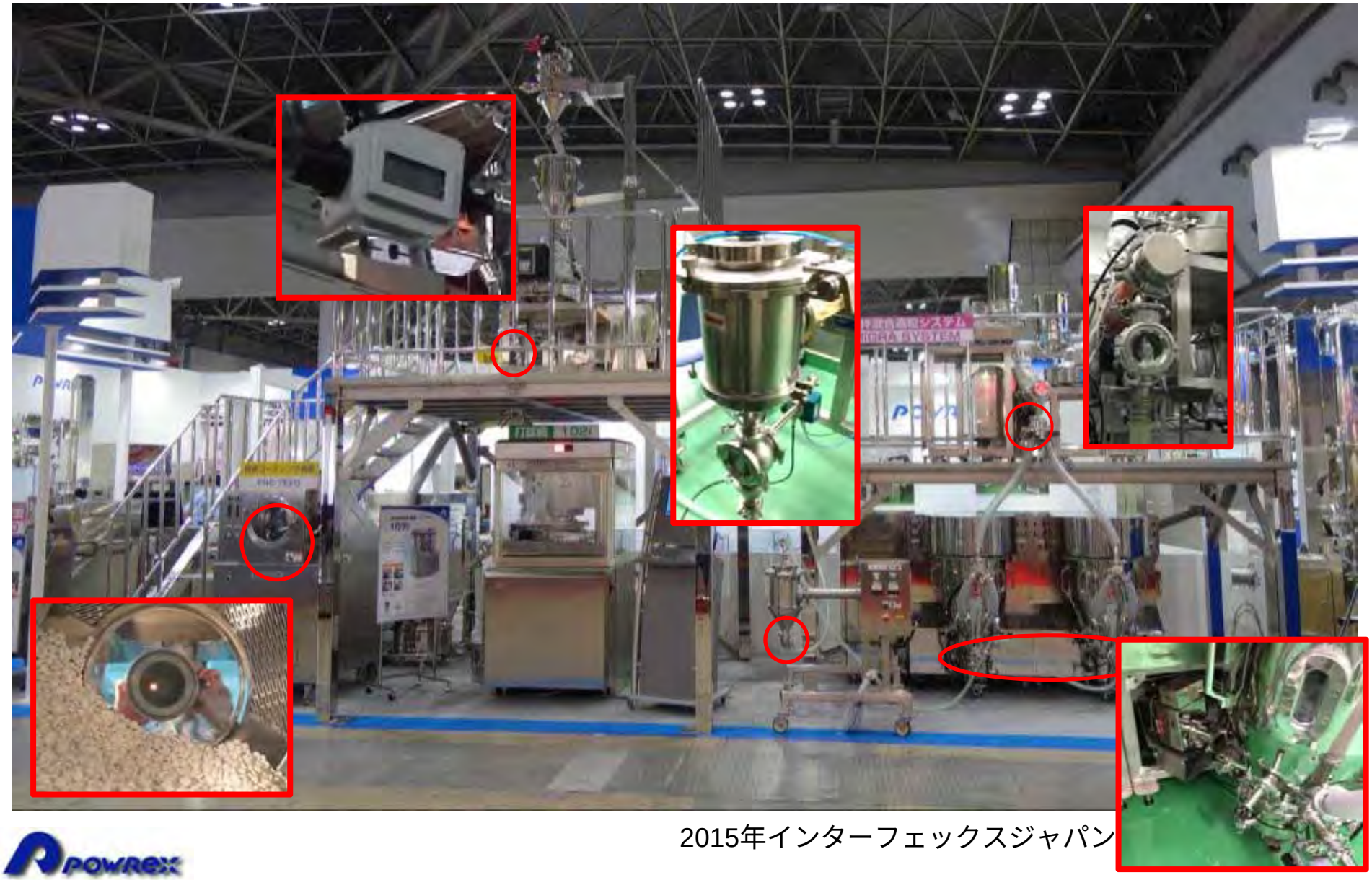
連続による素錠の製造と物性





優れた流動性を有する製錠顆粒
によって安定したプロセスを
実現し、安定した品質を有する
錠剤を連続的に得ることができた。

連続製造システム



2015年インターフェックスジャパン

連続製造システム　PATによる工程管理

造粒顆粒粒子径測定（湿式、乾式）

乾燥水分値測定

滑沢顆粒含量測定

錠剤被膜量・水分値測定

9時間長時間運転　処方および条件

処方	成分名	割合
主薬	アセトアミノフェン	5.0%
賦形剤1	乳糖	64.2%
賦形剤2	コーンスターチ	27.3%
結合剤	HPC-L	3.5%
	合計	150kg

- 予備混合はＶＧ-１００Ｓを使用し、5分間混合。
- 処理量は１５kg/hr、水のみ加水し、加水率は１６%。
- 滑沢剤添加量は、造粒物重量に対し0.5%とした。
- 錠剤形状はφ８mm割線付円形錠を１８０mg/Ｔとなるよう打錠した。
- ５時間程度同条件で行った後、適宜条件を変え物性等の変化をみた。

長時間運転連続製造条件

CTS-MG-100

	ブレード	運転条件	ブレード種	本体加温	本体傾斜
造粒	センター	6000/min	クロス＋ナイフ	有り：40℃	水平
	スクレーパ	60/min	ストレート		
滑沢剤混合	センター	500/min	パドル	無し：室温	-10°傾斜
	スクレーパ	30/min	スプライン		

CTS-FD-01W

流動層	運転条件
風量	1.2m^3/min
給気温度	75℃
1層供給量	約1.1kg 供給時間270s
乾燥終点	NIR予測値が3%以下で自動排出

QC-U10

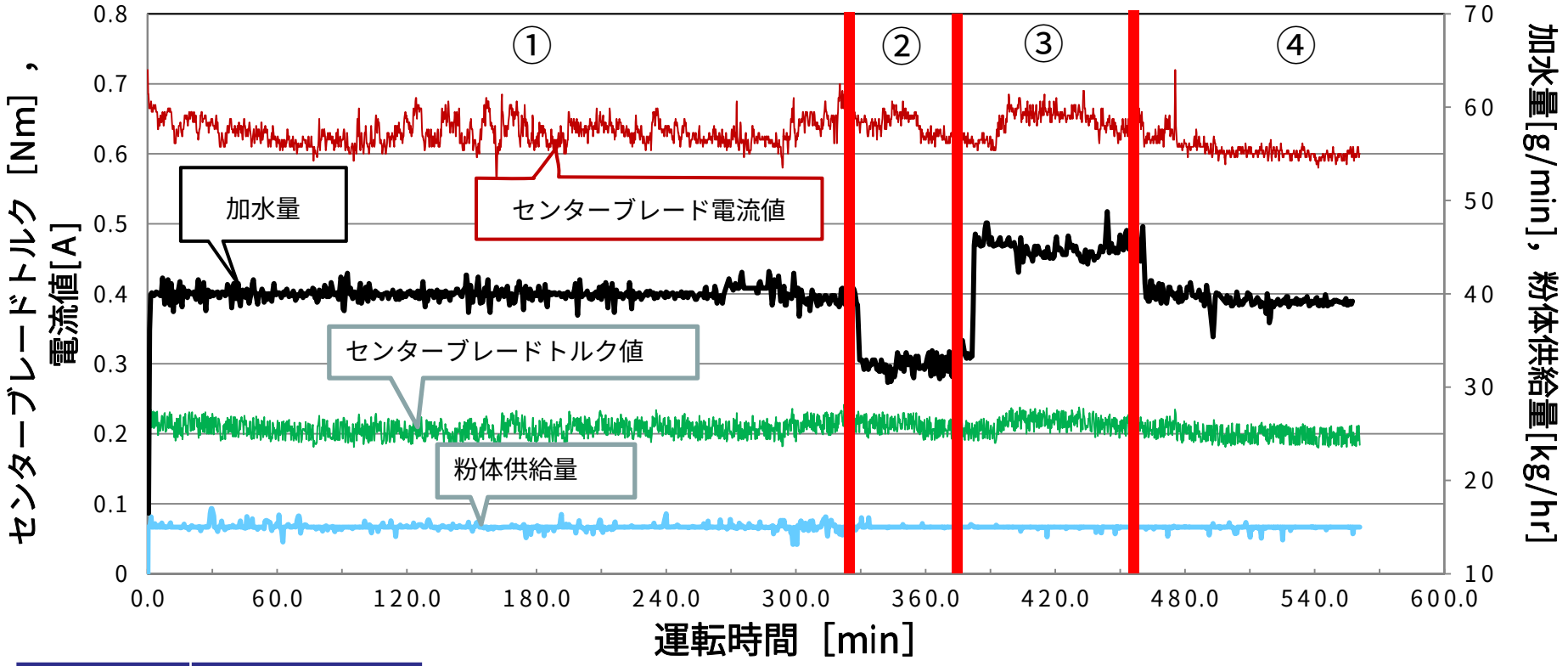
整粒機	回転数
インペラ	丸型
スクリーン	Φ1.58
回転数	2400/min

PAT

ポイント	評価項目
乾燥機	乾燥水分
整粒後	流動層1セル全体の粒子径分布
連続混合～打錠機	薬物含量および滑沢剤含量

・原料供給：15kg/Hr　・加水量：16%　・連続造粒時間：9時間

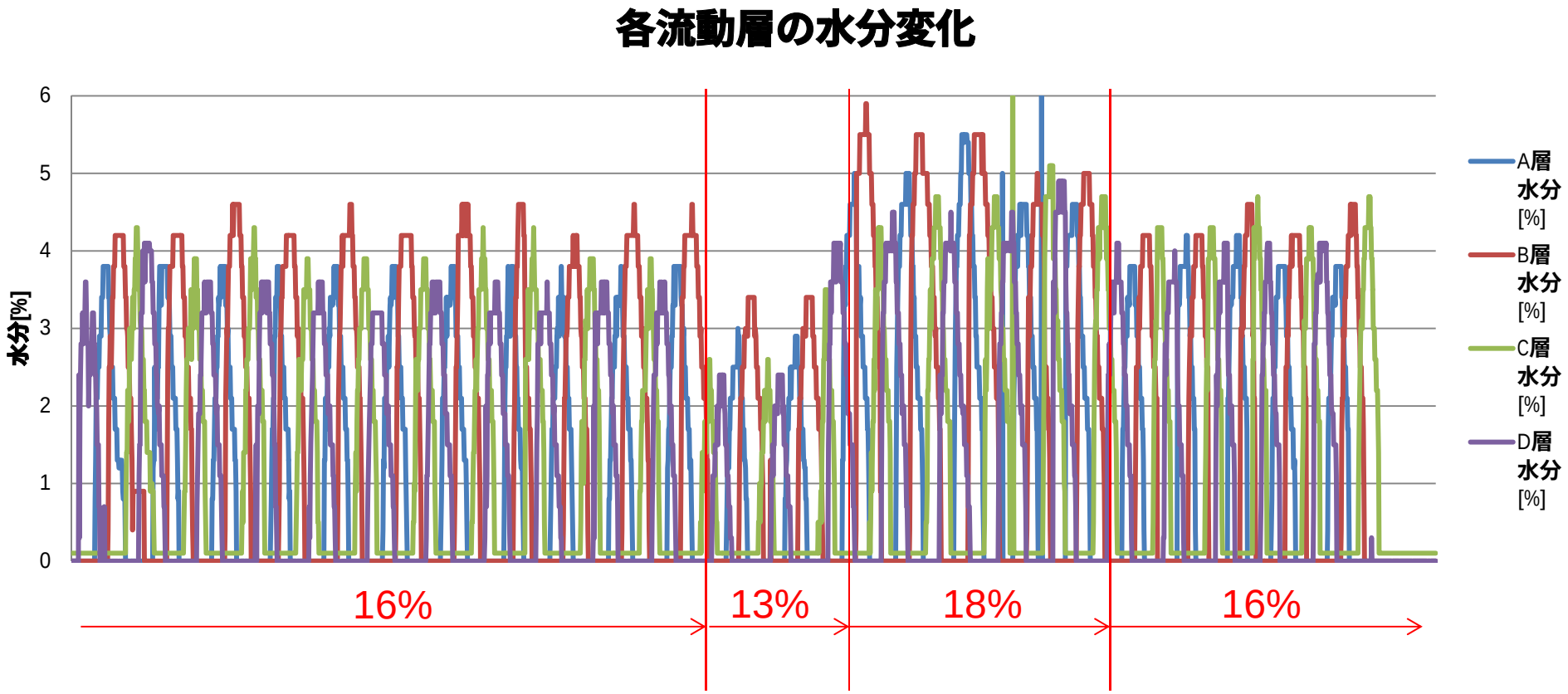
長時間運転時の造粒部プロセスデータ



条件	加水率
①④	16%
②	13%
③	18%

- 加水率を変えたところ、トルク値より電流値のほうが変化に敏感に反応した。
- 9時間以上、特に問題なく連続運転が可能であった。

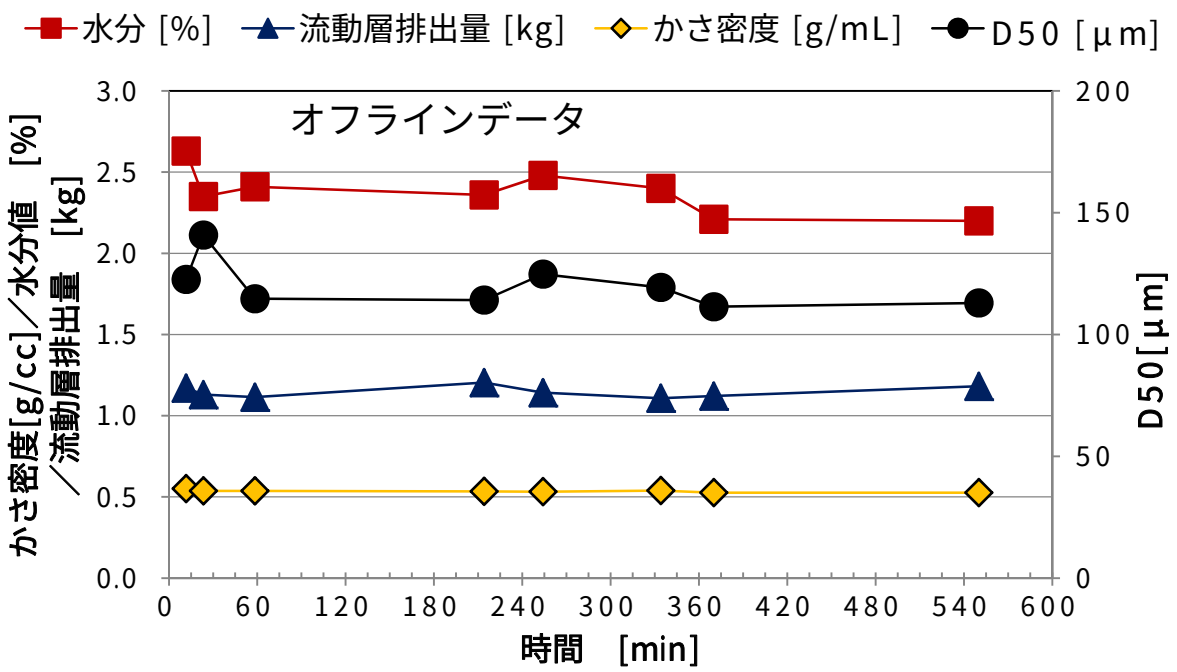
乾燥部における ＰＡＴデータ（Ａ～Ｄの４層）

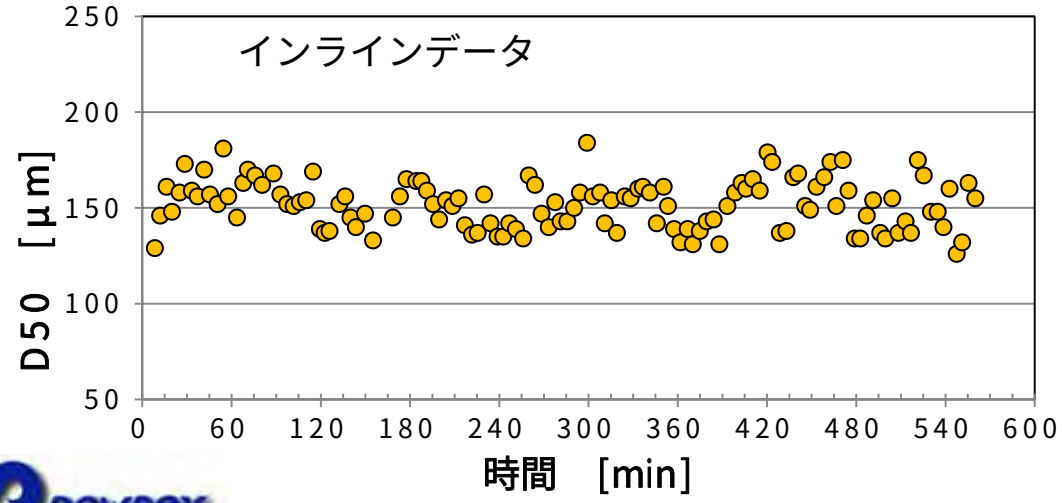


各層に設置した水分計でリアルタイムに乾燥水分をモニタリングした。
各層で乾燥とともに水分が低下する様子が確認できる。
また、造粒部の加水率の変化を捉えていることがわかる。
検量線のベースのずれを踏まえ、上記の0%指示（実質3%）で終点として排出開始。

リアルタイム粒子径測定の様子

造粒部物性データおよびPATデータ





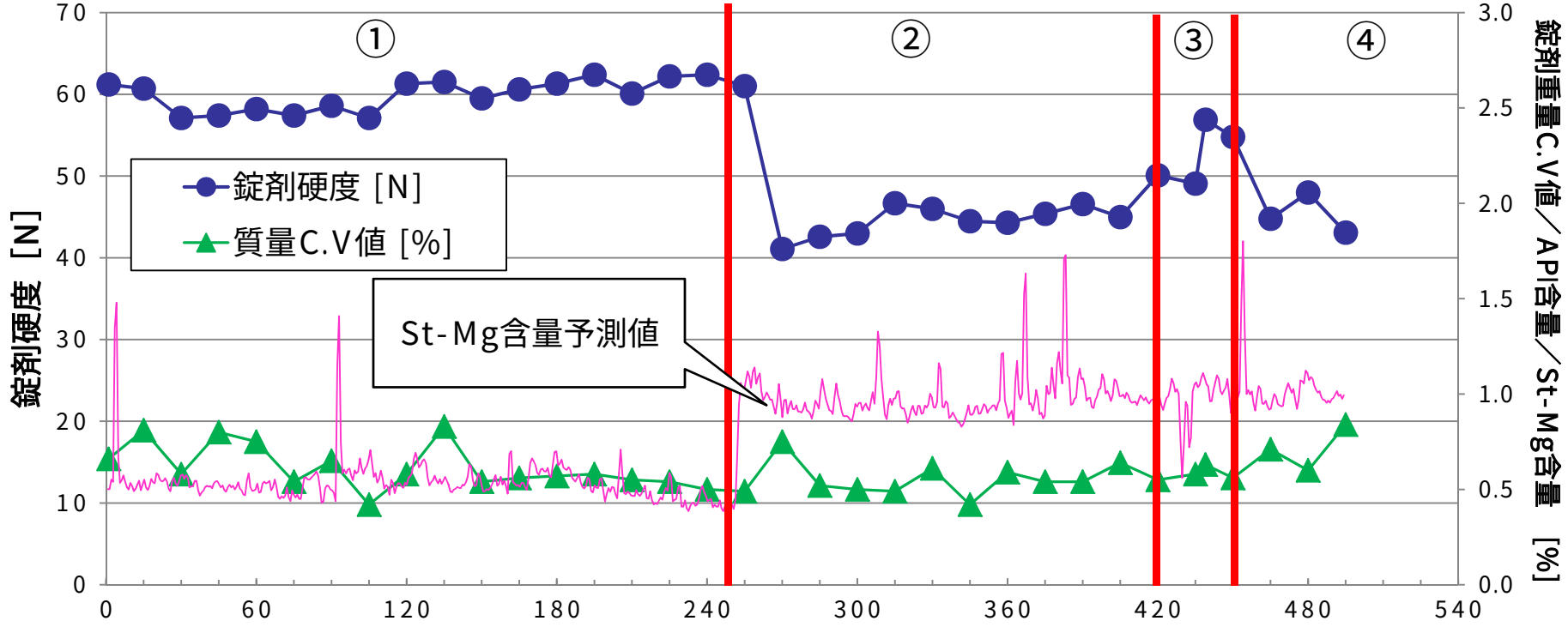
【水分値】
空気輸送中での乾燥を見越した条件設定をする必要がある

【かさ密度】
加水量の変化で影響は出なかった。

【流動層からの排出量】
連続運転中、流動層内への付着や排出不良が起こることはなかった。

【粒度分布】
測定原理が異なるのでオフラインとインラインではD_{50}の値に違いがあるものの、連続運転中、ほぼ同等の顆粒が製造できていた。

滑沢剤混合顆粒のStMg含量(NIR予測)および打錠物性

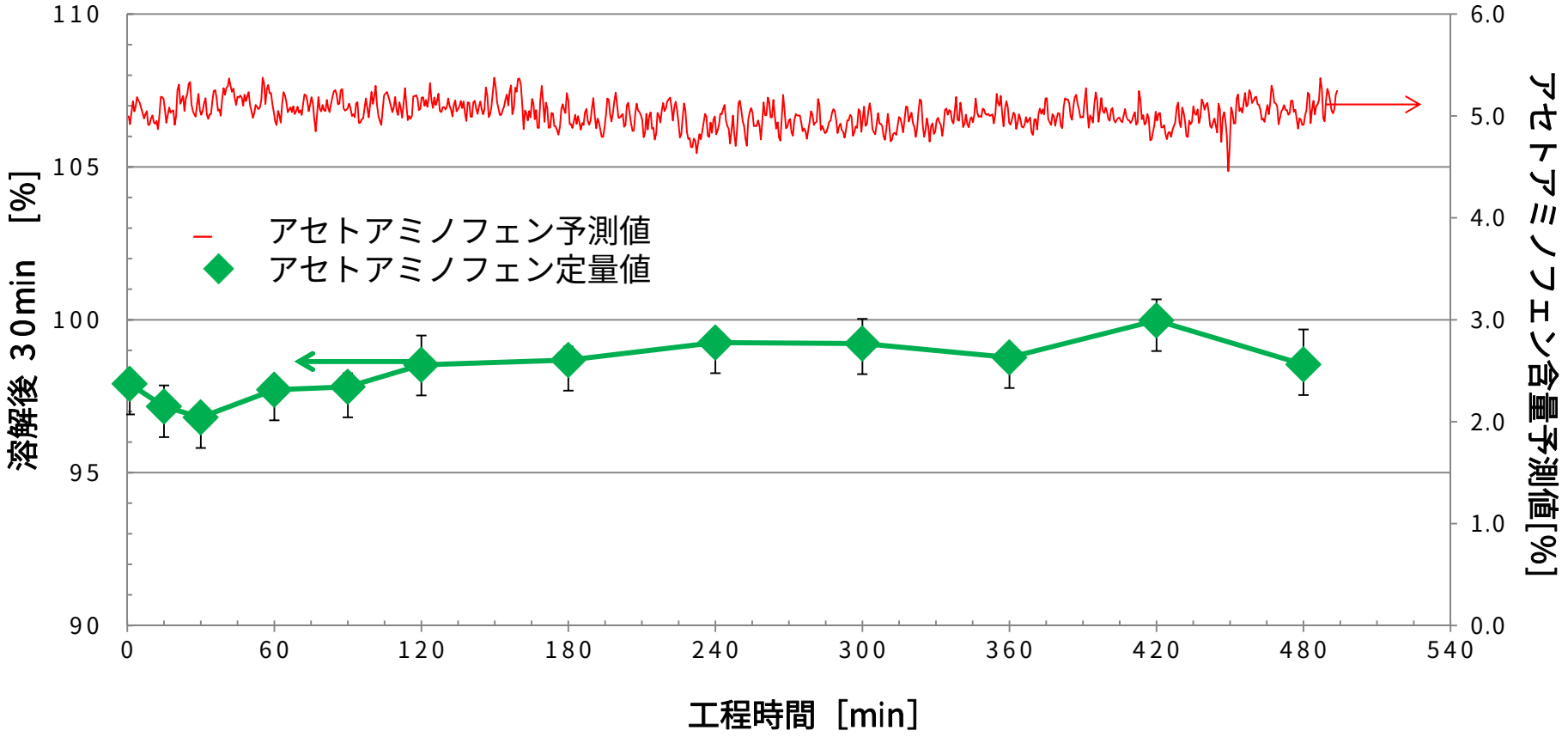


1090i（FETTE）

条件	回転盤 回転数	FOM 回転数	滑沢剤 割合
①	45/min	15/min	0.5%
②④	45/min	15/min	1.0%
③	30/min	15/min	1.0%

- 錠剤硬度、錠剤重量バラつきとも連続運転中、条件下で安定していた。
- NIR予測によって滑沢剤含量は連続的に測定できることを確認した。

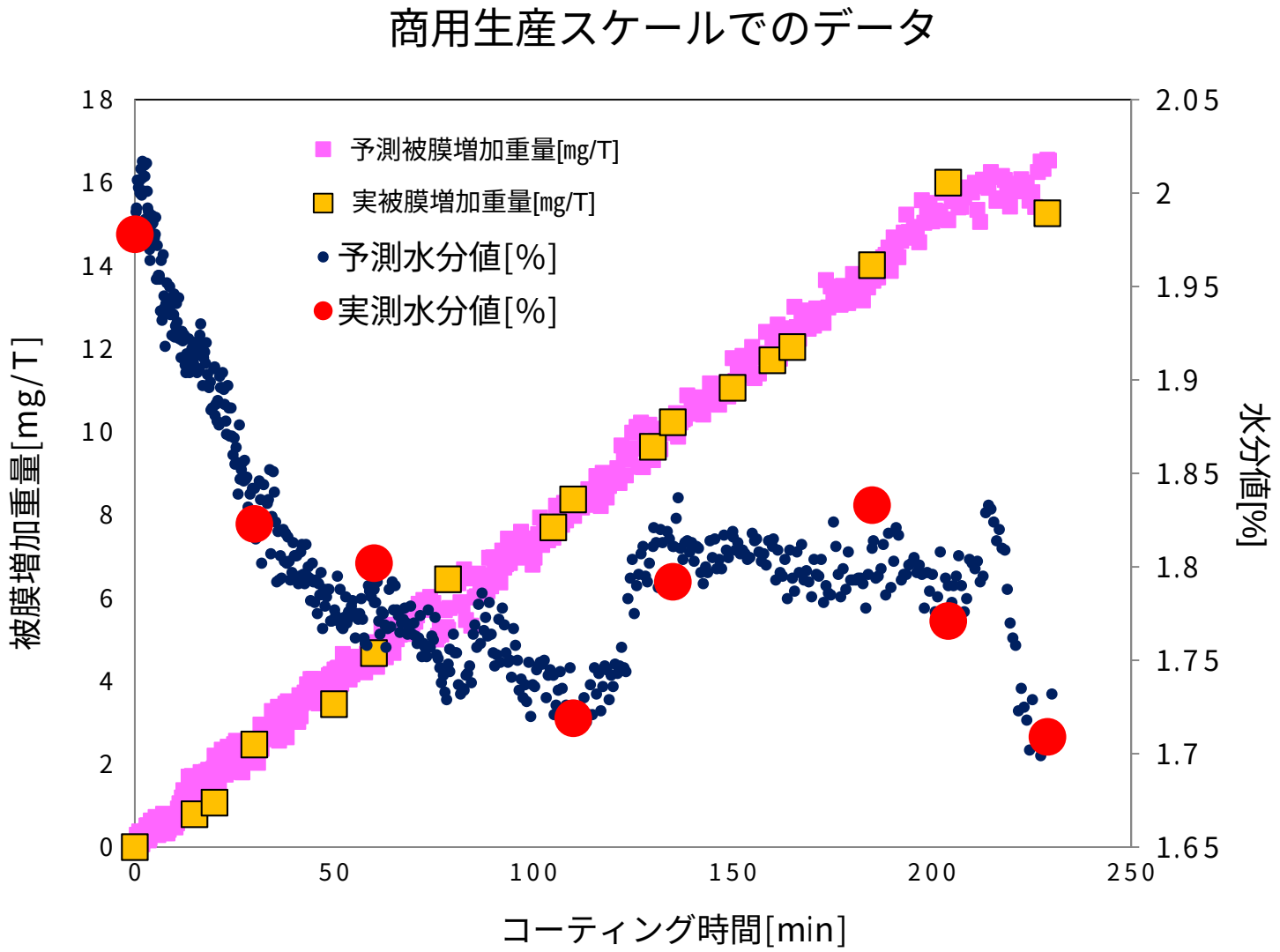
滑沢剤混合顆粒の薬物含量(NIR予測)と錠剤中の薬物含量



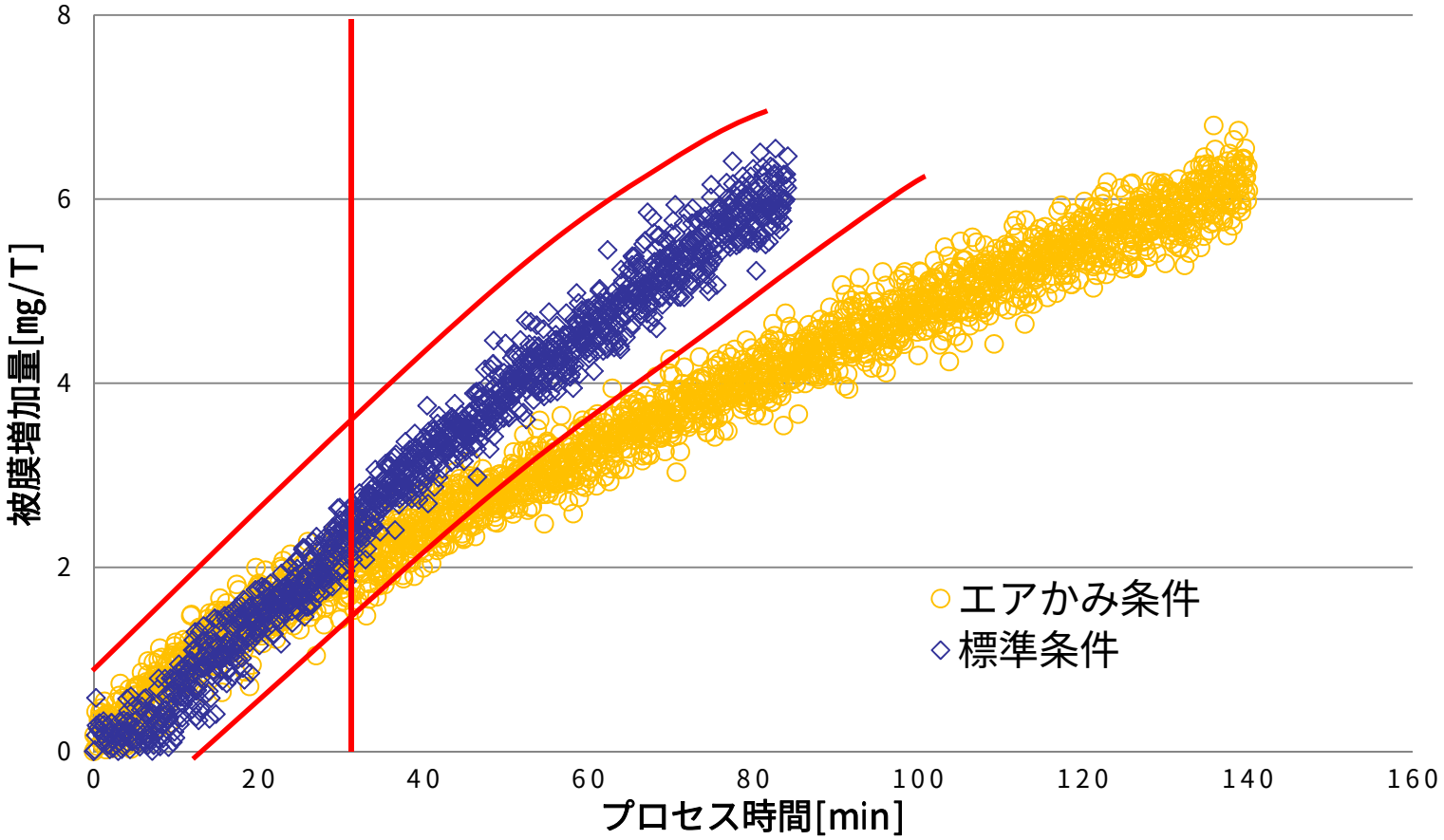
- サンプリング錠剤中のアセトアミノフェン含量値にばらつきは認められなかった。
- 5%アセトアミノフェンにおいては、NIRによる含量予測が可能であった。

錠剤コーティングのリアルタイムスペクトル取得

コーティングプロセス中の被膜重量と水分予測

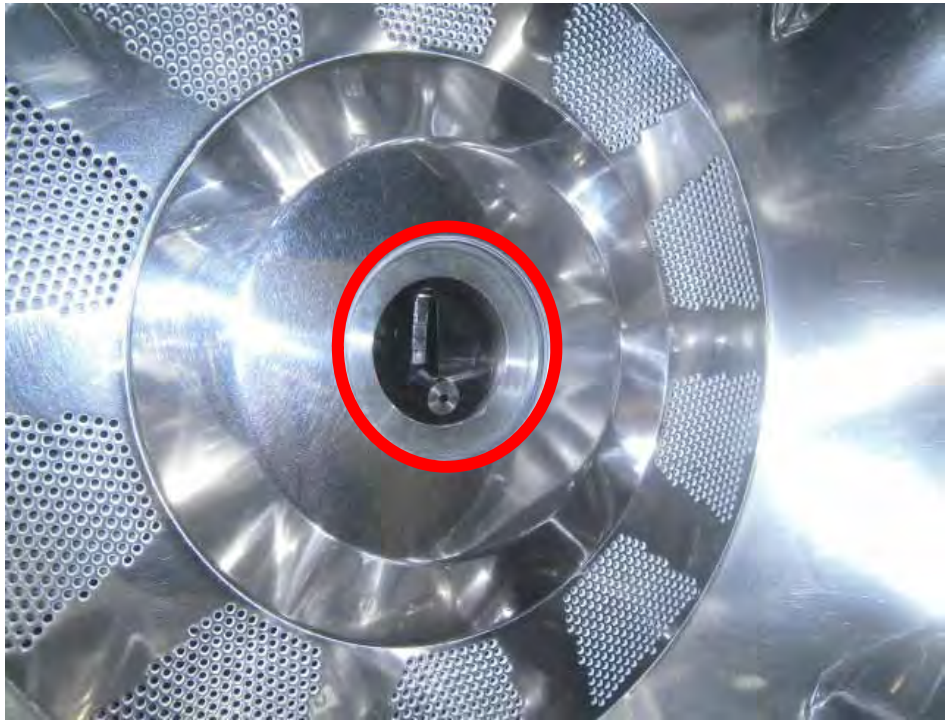


錠剤コーティング装置におけるリアルタイムモニタリング例



コーティング開始後約30分でエラーを確実に無人で検出することが出来る。

コーティング終了時の測定部分



- ドラム内非通気部分にＰＡＴプローブを設置することで、測定部が汚れない。
- ＰＡＴプローブがドラム内から隔離されているので、センサが加熱されることもなく、洗浄時でも取り外す必要が無い。
- 錠剤－ ＰＡＴプローブ間の距離が常に一定であり質の高いスペクトルが取得できる。

まとめ

- バッチプロセスに適用したＰＡＴツールによる工程管理手法について、モニタリング部分の成果は連続製造プロセスへの横展開が有効である。。
- 連続製造におけるＰＡＴツールにモニタリング事例を示した。工程に切れ目がない連続製造プロセスにはＰＡＴデータは不可欠な情報である。さらには、製造技術と測定技術のシステム構築は非常に重要であると考える。
- 今後、低含量製剤や高活性製剤の連続製造技術の研究開発が急務である。