

# GEA社製連続直打システムについて

## Introduction of GEA Continuous Direct Compression System

株式会社ユーロテクノ 専務取締役

嶋多剛介

GOSUKE SHIMADA

EUROTECHNO Ltd.

### はじめに

GEA社では、固形製剤の製造原価の低減や品質の向上、また新薬開発のスピードアップを目指す欧米の製薬企業からの強い要望を受けて、固形製剤の連続生産プロセスの開発に2005年より着手し、2008年には世界に先駆けてConsiGma湿式造粒連続生産システムを世に送り出した(図1)。近年、国内の製薬企業でも湿式造粒をベースとした連続生産システムの導入が進んでおり、連続生産システムに対する注目の高さをうかがい知ることができる。他方、湿式造粒連続生産システムに続いて開発された連続直打生産システムは、海外の製薬企業への設備導入が進められており、国内の製薬企業からも問い合わせが増えてきている。GEA社がユーザーの製薬企業に実施したヒアリングによると、「現在進行中の医薬品開発の7

割が直打ベース」であり、この事実からも連続直打生産システムが今後の主流になりつつあると考えている。GEA社では、この動きを「①湿式造粒システムと比べ造粒・乾燥工程がなく、製造コストが安い連続直打が製薬業界のニーズにマッチしている、②賦形剤の質が向上し、直打による製造が以前と比し容易になっている、③製薬企業が開発段階から直打を意識した処方設計を行っている」ことが理由であるとみている。

本稿では、注目度のますます高まっている連続直打が可能にしたGEA社のシステムについて紹介したい。

### 1. 連続直打システムの構成

GEA社の提供する連続直打システム(CDC: Continuous Direct Compression)の構成(図2)は、複数のLIW(Loss-in-weight)フィーダーから連続的に供給される原材料を混合するセクション(CDB: Continuous Dosing and BlendingとGEA社では呼んでいる)と混合末を打錠するセクションからなる。LIWフィーダーとは、単位時間当たりの減量を基に原材料の供給スピードを連続的に制御するフィーダーである。簡単にいえば、60g/分で原材料を供給したい場合1秒間に1gの原材料を送る、つまりはフィーダーの秤の値が1g減るように制御している(設定値より原材料の減るスピードが速い場合は、粉送りのスクリー速度を減少させ、設定値より遅い場合は、粉送りのスクリー速度を増加させる)。フィーダーにはGEA社が独自に開発したフィーダーと、K-Tron社製のフィーダーが採用されている。GEA社製のフィーダーはコンパクトフィーダーと呼ばれ、その名



図1 ConsiGma湿式造粒連続生産システム



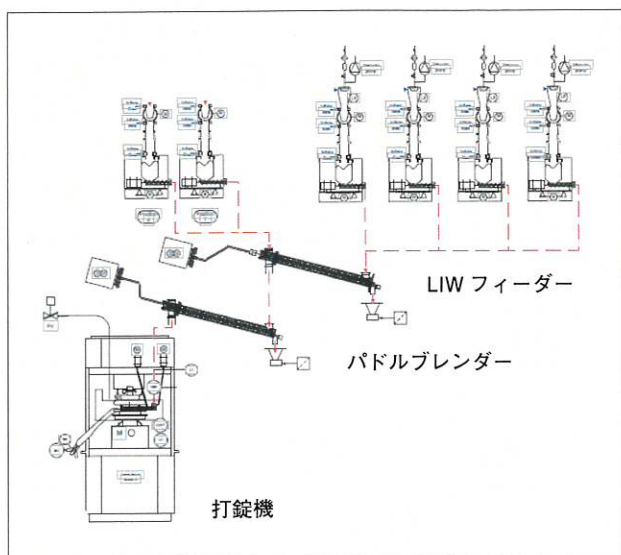


図2 CDCの構成

が示すとおりサイズが比較的小さく(L624mm×W264mm×H512mm)、限られたスペースへの設置や低流量(密度500g/Lの場合、最小流量50g/時 ※その他原材料の特性にもよる)の制御に優れる。他方、K-Tron社製フィーダーは大きなバッファホッパーを備え大量の原材料の供給に優れており、GEA社ではCDBに搭載するフィーダーの特徴を考慮したうえで用途に応じ使い分けている。

LIWフィーダーから連続的に供給される原材料は、GEA社が開発したインラインパドルブレンダー(図3)またはリボンブレンダー(図4)に供給され混合された後、打錠機に供給され錠剤へと加工される。

GEA社では開発から商用生産へのスケールアップの影響を極力排したスムーズな移行を連続生産の最も重要

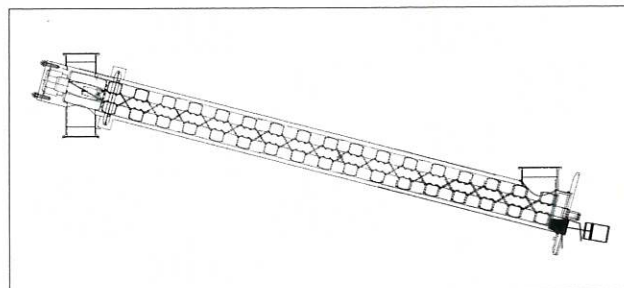


図3 インラインパドルブレンダー

なポイントの1つと考えており、フィーダー・混合セクションを対象としたテスト機CDB-1(図5)をラインアップしている。フィーダーおよびインラインパドルブレンダーは生産機と同一のものを採用しているため、R&D段階で取得したパラメーターを商用機に移管することが可能となっている。

CDBはまた打錠機への原材料供給のみならずローラーコンパクターへの原材料供給にも使うことができる(図6)。GEA社では独自のローラーコンパクターを製造していないが、CDBは他社製のローラーコンパクターとの統合が可能であり、Gerteis社との協業の実績がある。当然ローラーコンパクターで連続的に生産された顆粒を打錠機に供給し、錠剤を生産することも可能である。

前述のCDB(LIWフィーダーに2段のインラインパドルブレンダー)と打錠機を1つのユニットに統合した装置が、CDCである(図7)。この装置では、第一段ブレンダーで主混合を、第二段ブレンダーで滑沢剤など、過混合を避けたい材料を穏やかに混合できるように設計されている。本装置では、滑沢剤を含め最大6種類の原材料を制御された状態で連続的に供給し、インラインで混合

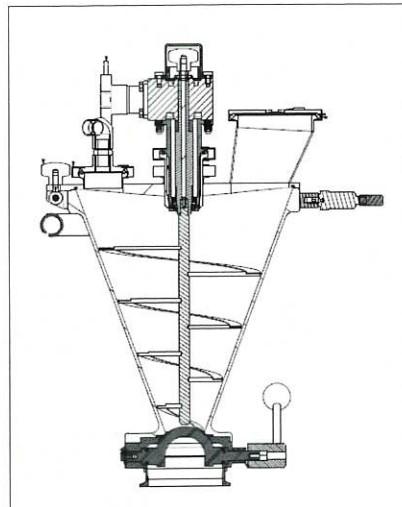


図4 リボンブレンダー



図5 GEA社製テスト装置CDB-1

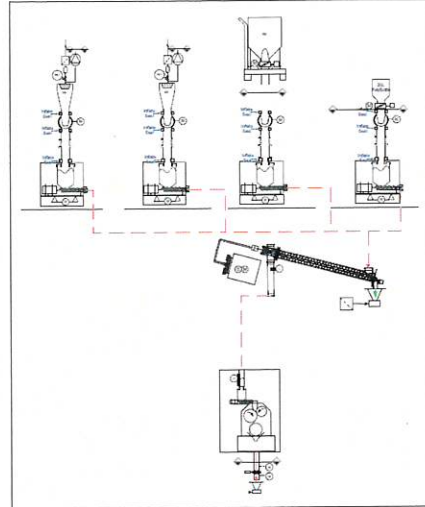


図6 ローラーコンパクターとの統合



図7 CDCの外観

した後、打錠することができる。

## 2. 連続直打に使用する GEA社製打錠機

GEA社製のModul型の打錠機はスタンドアローン機として、国内ですでに20台以上導入されており好評を得ているが、連続直打システムにも対応可能である。詳細は割愛するが、本打錠機についても簡単に触れておきたい。このModul型の打錠機は、接粉部すべてをモジュール化したECM (Exchangeable Compression Module) という筐体に封じ込めた設計となっており、製品の迅速な切り替えや打錠機本体の清掃の簡便化のみならず、抗がん剤などの高活性製品の封じ込め対応にも適している(図8)。



図8 Modul型打錠機

CDCを含めた直打システムに用いられている打錠機はModul型であり、この特徴を引き継いでいる。

また、GEA社では製薬向け以外にも産業用(食洗器用洗剤、入浴剤、核燃料ペレットなど)の打錠機を製造販売している。産業用の打錠機は製薬向けより打圧が高く、成型の難しい材料を打錠することも多い。この産業用の打錠機向けに開発され、製薬向け打錠機にフィードバックされた機能が、エアースuspension方式による可動式上杵ローラーである(図9)。つまり、GEA社の打錠機のローラーはエア圧により抑えられているが、打錠に際しエア圧が負け始めるとローラーが上方に移動するのである。この機能により、通常比最大4倍の圧縮時

間を達成しており、硬度不足の解消、スティッキング・キャッピングなどの打錠障害の回避、生産のスピードアップに貢献している。

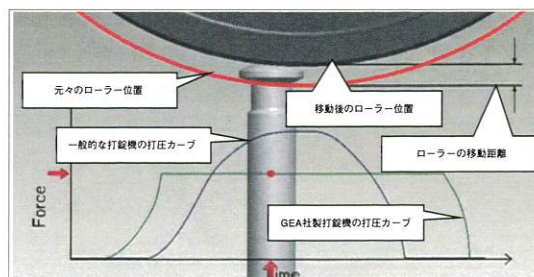


図9 可動式上杵ローラー

## 3. GEA社製コーターとの統合

連続直打システムにおいては、素錠を収缶する場合と打錠機とコーティング機を直結して連続コーティングを実施した後、収缶する場合との2通りの可能性がある。後者の場合、打錠機と同様に、コーターもGEA社製のコーターが採用されている。GEA社はコーティングにバッチ連続方式を採用している。つまり、錠剤3kgまたは6kgごとにコーティングを行う。R&Dと同規模の少量バッチのため、本機を使用して取得したR&D時のパラメーターをそのまま移管できるメリットがある。通常コーティングには時間がかかるため、連続的に打錠機から供給される錠剤を連続してコーティングする場合、打錠機のスPEEDにコーターが追いつけない。しかしながら、GEA社では「①コーティング機を2台並列に配置する、②ドラムを90rpmという超高速回転させ、錠剤を空中浮遊させることにより、コーティングおよび乾燥効率を向上させる」(図10)といった工夫により、コーティング条件にもよるが、最短約15~20分でのコーティングを達成している。これにより、連続生産における打錠スPEEDとコーティングスPEEDのバランスをとることに成功している。また、空中浮遊している錠剤へのコーティングは、乾燥効率の向上のみならず、あらゆる角度から錠剤にスプレーが塗布されるためコーティング品質の向上にも寄与している。すべての錠剤が1秒間に1.5回スプレーの前を通過するため、コーティングされた錠剤間のムラが少ないという特徴もある。



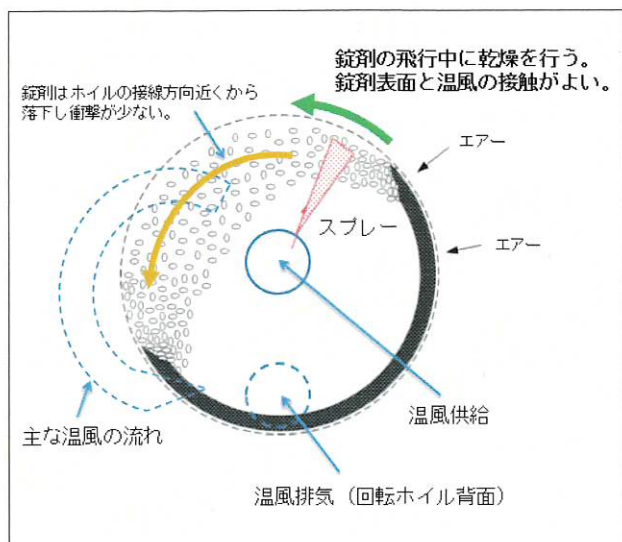


図10 コーティング中の錠剤が空中浮遊する仕組み

#### 4. 混合均一性

連続直打システムにおいて最も鍵となるものが混合均一性の担保であるが、GEA社では2通りの方法で対応している。1つ目は、各LIWには設定値とともに許容幅

を設定することになっており、LIWの制御が許容幅を超えた場合に該当する混合物を規格外とする方法である。2つ目は、打錠機内の粉末シュート部にNIRプローブにより混合均一性を測定する方法である。この2つの方法のいずれか、または両方で規格外と判断された原材料は、打錠後に隔離されることになる。

隔離範囲の決定にGEA社ではRTD（滞留時間分布）の手法を取り入れている。LIWまたはNIR測定 of 各ポイントで規格外が発生してから、それが錠剤となって出てくるまでの時間差と最終的に打錠された際、どの程度影響が希釈されているかを事前に行った実験をもとに作成したRTDモデルに当てはめ予測する。例えば、図11の例では、LIWのぶれが大きくても短時間の場合（図11 ①）は、ブレンダーや打錠機の攪拌フィードシュアのなかでその影響が希釈され、数十秒経過後の打錠機の出口では規格内に収まる（図11 ②）と予測されるため隔離は行われない。一方、LIWのぶれが長時間に及んだ場合（図11 ③）は、ブレンダーや打錠機の攪拌フィードシュアでその影響を吸収することができず打錠後にも規格外であると予測されるため、規格外部分（図11 ④）を隔離することになる。

また、NIRプローブは生産中、製品が付着することが

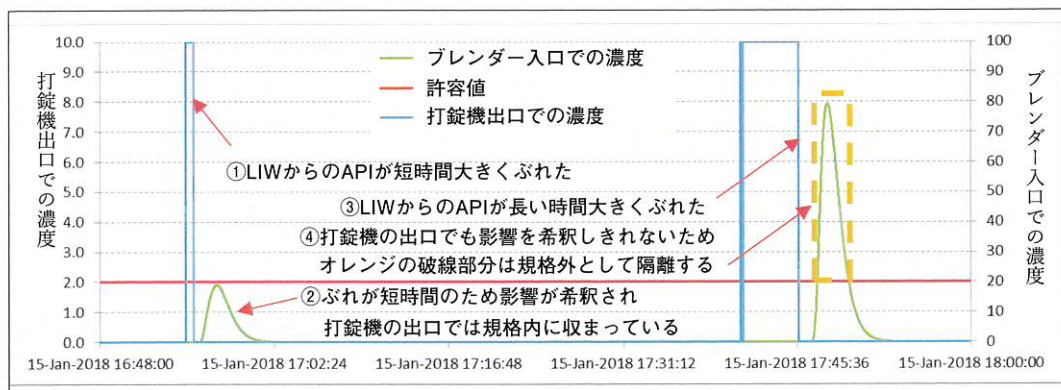


図11 RTDモデルを使用した生産時のばらつきと規格外品の隔離



図12 連続直打システムの制御ソフト画面例

あるため定期的にインラインで汚れを落とす工程がある。汚れを落としている間はLIWの制御だけで混合均一性を担保している。

## 5. 制御ソフト

最後に本項ではGEA社が提供する機器の制御ソフトについて触れておきたい。GEA社の制御ソフトはすべてユーザーが使いやすいようにグラフィカルなデザインとなっており、各機器の稼働状況が一目でわかるよう配慮されている(図12)。打錠機、コーティング機、プレnderのすべてがGEA社製の機械であるため、1つの画面からすべての装置を操作可能である。また、生産時のプロセス値はすべて画面にリアルタイムに表示(図12①)されるだけでなく、グラフ化(図12②)、データログの保存、CSVデータとしての書き出しなども可能である。これらは生産管理のみならずR&D時のデータ解析にも有効に活用することができる。

また、近年データインテグリティに対する要望も高くなっているが、GEA社の制御ソフトは監査証跡の取得、

パスワードの管理(複雑性、定期更新など)、ユーザー権限などの21 CFR Part 11の規定にも完全に準拠しているため対応が可能である。

## まとめ

前述のとおり、国内および海外の製薬企業は連続直打に対する関心が高く、GEA社の連続直打システムもすでに数々の実績があるが、日々改良や新しい機能の開発が続けられている。また、GEA社のベルギーのテストセンターではCDCをお試しいただくことができる。残念ながら、国内にはまだCDCやCDBをテストいただける環境がないが、直打に使用されるものと同じ打錠機やコーターは弊社にて実機を保有しており、テストが可能である。今後は、国内でもCDCやCDBをテストできる環境の構築も検討したい。最後に弊社はGEA社の代理店として、GEA社が開発する最先端の連続生産機器を今後とも紹介していくので皆様からの問い合わせをお待ちしている。

