

今なぜ連続直打か？



ConsiGma 連続直接打錠
GEA CDC:
最大6 台のコンパクトフィーダーと2台の滑沢剤等の添加用コンパクトフィーダ(CF)から構成

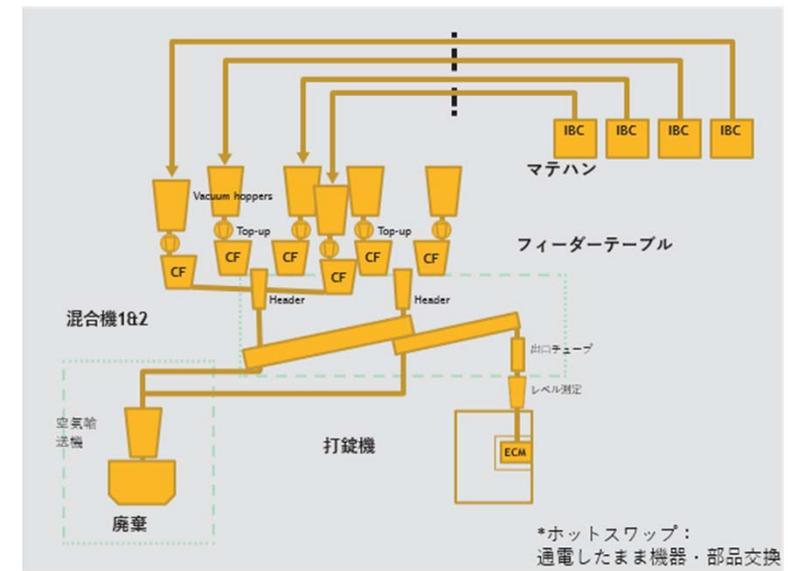
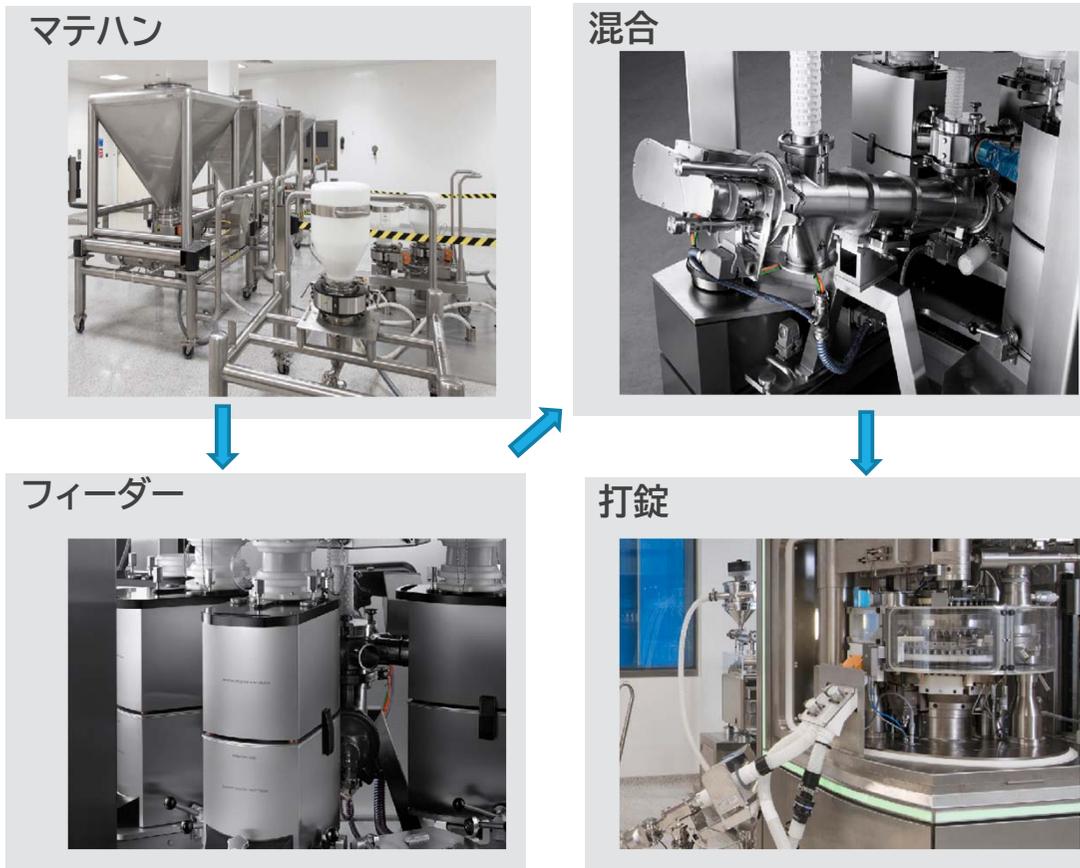
バッチ生産に比べ製剤コストの約30%~40%の削減を実現

株式会社ユーロテクノ

欧米の傾向 と連続直打プロセス

欧米では1週間(月～金曜日まで)120時間連続運転することで1500万錠の錠剤を99.2%の収率で生産されている例が報告されています。欧米のCDMO市場では、大量生産とジェネリック医薬品への関心が高まり、新しく採用される製剤の処方約70%連続直打になりつつあると言われ、バッチプロセスは連続直打で対応できない場合に採用されるプロセスになりつつあると言われています。

プロセスフロー



*GEAファーマの連続直打プロセスでは、フィーダーと混合プロセス以外は他メーカーの装置との組み合わせも可能です。

欧米でなぜ連続直打が選択されるのか

- 運転が容易である
- 高いエネルギー効率が得られる
- 原料の使用量が少なくなる
- 開発時間が短縮できる
- 規制当局への説明が容易である
- 高品質な製品が得られる
- OOS製品の低減（逸脱管理も容易）
- 設備効率(OEE)が高められ(6%→90%)、製造コストが削減される
- FDAの関心の高いプロセスで、柔軟な対応が期待される

連続直打によるコスト削減効果（バッチ生産との比較）

- 機械の設置面積 : 約70%減
- エネルギー消費量 : 約40%減
- オペレータ : 約50%減

連続直打による運転データ

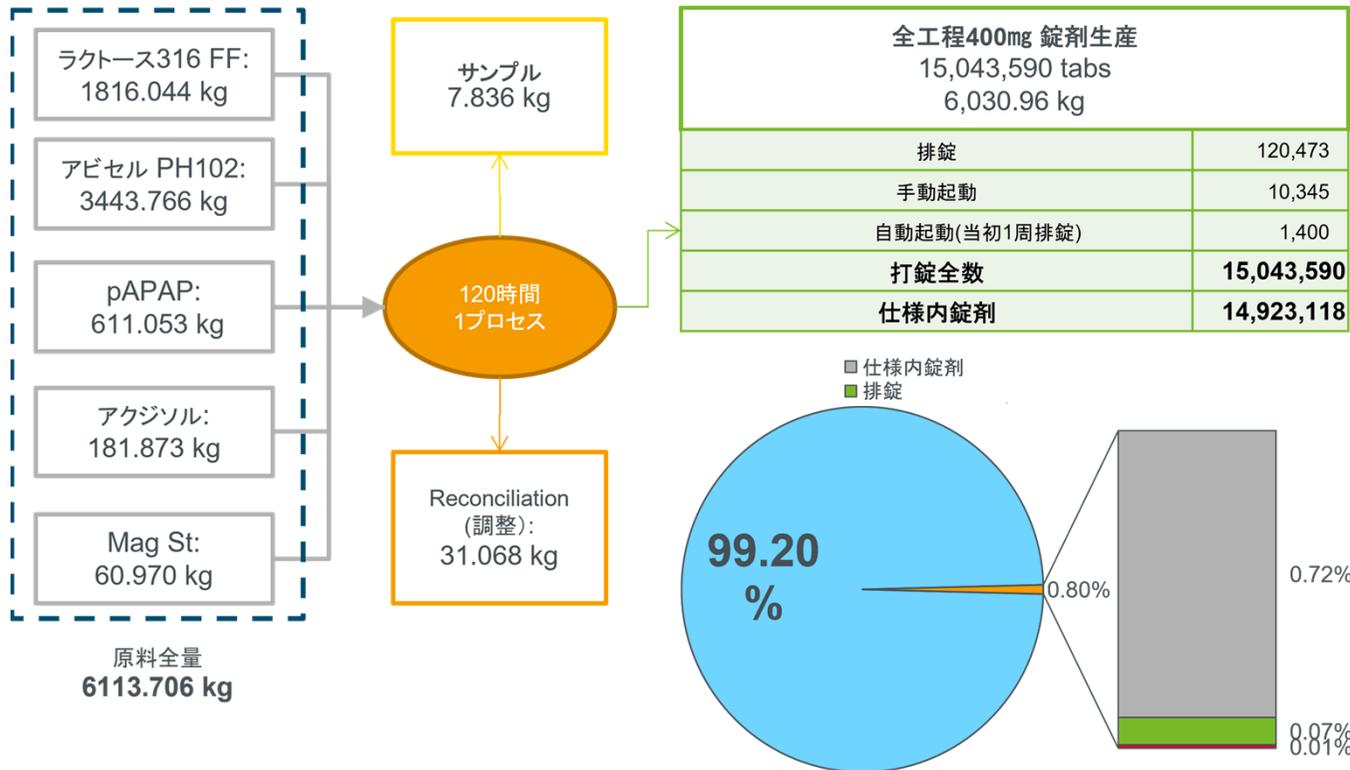
(GEAファーマの連続直打システムを使用されている製薬メーカーの実際の運転から得られたデータ)

GEAファーマ社の直打システムでは、幅広い範囲のAPI(流動性の低いものから高いものまで)を幅広いプロセス条件で取り扱えます。また、高いフィード量にも少ないフィード量にも対応できます。低薬物の場合にも(APIの流量が66g/時で0.25%の薬物負荷の例)使用されています。

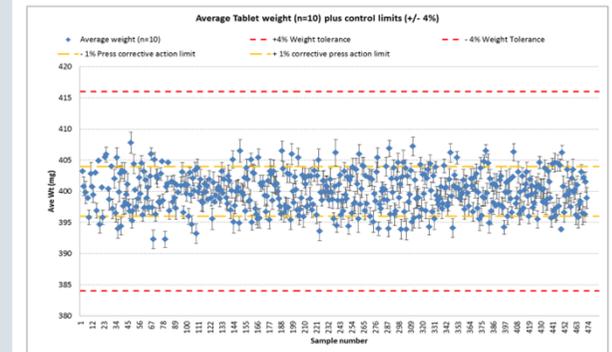
- 製造能力: 2.5kg~130kg/時
- APIのローディング: 35%まで可能 (バッチプロセスでは最大15%)
- ドラックローディング(薬物負荷)0.25%まで可能
- 3時間連続直打での収率 99.6%(欧米メーカーの例)
- 120時間連続直打での収率 99.2%(欧米メーカーの例)
- 封じ込めレベル: 1 μ g/m³以下
- ウェットダウン: 約1時間
- 分解洗浄: 2名で約1時間
- 開発用ブレンダーと生産ライン用は同じでスケールアップ不要
- 連続直打による医薬品の例: 全ての規制当局が重要なジェネリック医薬品のリストに掲載している標準処方薬やジェネリック医薬品に対応できます (メトホルミン、mAPAPまたはジェヌビア等)

参考文献:
James Holman, Anthony Tantuccio, John Palmer, Tom van Doninck, Robert Meyer, . **A very boring 120 h: 15 million tablets under a continuous state of control.** Powder Technology, Volume 382,2021,Pages 208-231,

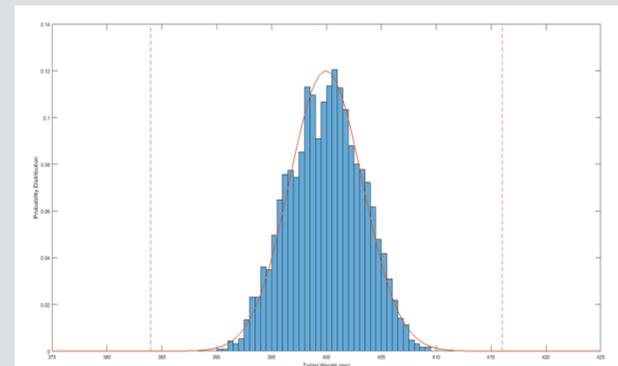
一週間(月～金曜日)120時間連続運転を行い 収率99.2%を実現しました(米国M社の例)



プロセス検証



15分毎の錠剤の質量

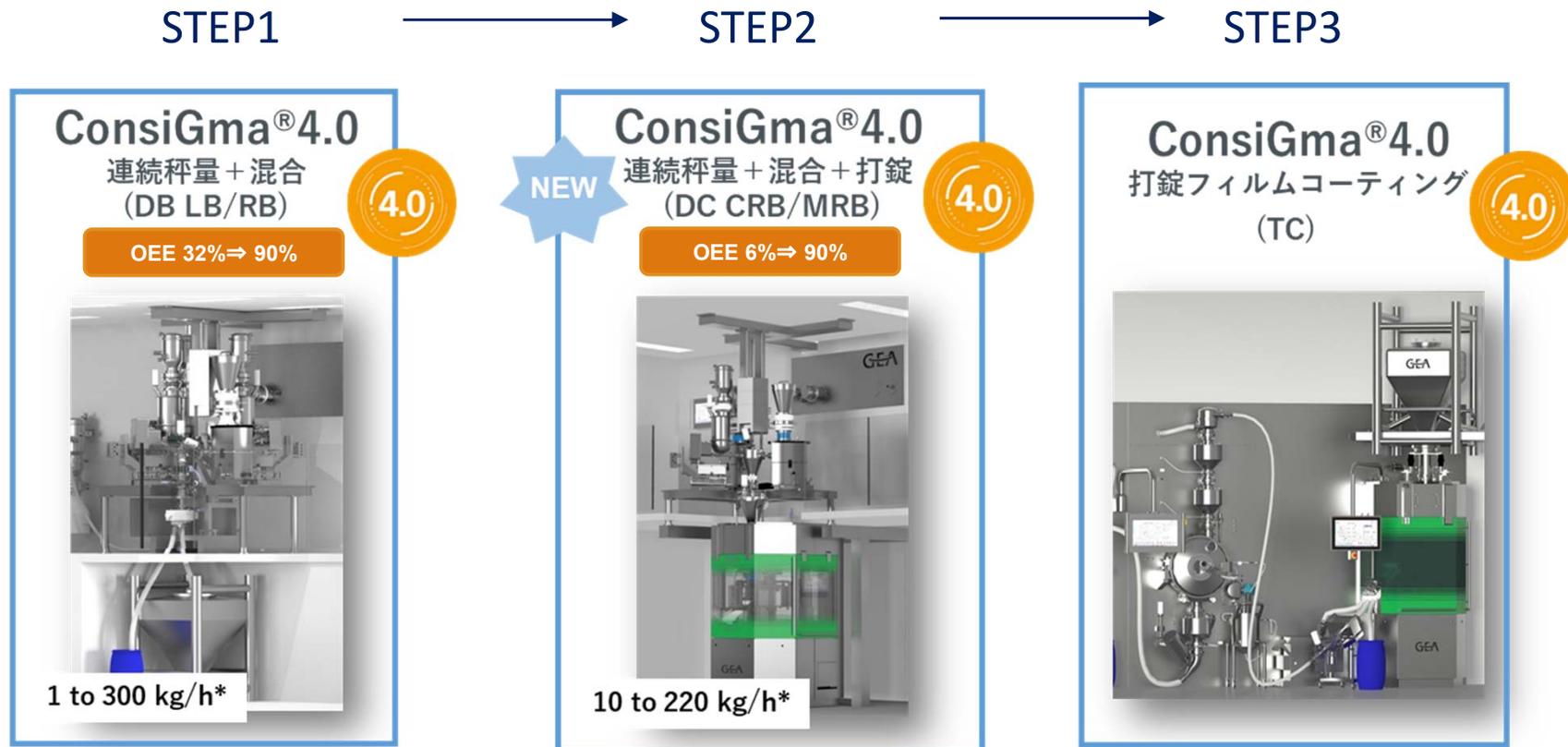


プロセスの稼働状況 (120時間) = 2.011

連続直打をStep-by-Stepで進めることをご提案します

初期投資コストを下げ、製造プロセスをより簡易にし、連続生産のメリットを実感して頂くために、GEAファーマ社は連続直打プロセスをモジュール化し、各モジュールを組み合わせることで、Step-by-Stepでの連続直打プロセスのご採用をご提案します。

OEE = 可動率(Availability) x 性能(Performance) x 品質(Quality)



機器選択の柔軟性：連続篩過秤量と混合プロセス以外の打錠、及びフィルムコーティングはGEA以外の装置のご採用も可能です

GEAファーマ(総代理店(株)ユーロテクノ)の国内での実績

(例1) コンパクトフィーダーテストリグ

- 連続直打用プロセスで重要なコンパクトフィーダーをご採用
- 直打用のみならず秤量プロセスの連続化に最適
- 既に国内でもテストが始まり、1分間5gフィードで $\pm 3\%$ ~ $\pm 5\%$ の精度を達成



(例2) PAT付き打錠機



- 打錠機のフィーダー部にPATセンサーを取り付け、混合均一性を確認しながらの打錠を可能に。

(例3) 連続直打システム(秤量、混合、打錠)



- テスト目的のためフィーダー数を減らしてのご採用も可能です

GEAセミナーの代表的なQ&A

- Q1** システムはMIE1未満の爆発性原料を処理できますか、または窒素が必要ですか？
- A1** 若干の変更で、MIE1～3 mJに対応できます。今のところMIE1mJ未満は対応していません。
- Q2** 流動性に問題がある材料はどの様に取り扱いますか？
- A2** 原料がフィードできれば可能です。GEAのスクリュウフィーダーは、凝集性および圧縮性の原料の取扱いを十分考慮しています。基本的にかさ密度の監視と制御が重要です。
- Q3** 開発用ブレンダーは、生産ラインと同じサイズですか？
- A3** はい、同じサイズです。連続製造(CM)では、スケールアップせず、スケールアウト(時間で調整)します。従ってプロセス運転時間を長くするだけです。
- Q4** 非常に低い濃度で処理する必要がある高薬理活性原料が増加しています。システムが含量均一性(規格内)の維持と廃棄最少化を両立できる最小API濃度はいくらですか？
- A4** API供給量に依ります。直接供給の場合API濃度0.25%で運転出来ました。「前処理」ステップ(自動バッチブレンドでAPI3%混合物を製造する)により、API濃度0.027%で非常に良好で、安定した含有量均一性の結果でした。
- Q5** @ CDCラインでマルチチップツールでテストしたことがありますか？
- A5** はい、すでにマルチチップツールでテストし成功しました。
- Q6** CDCの運転範囲が広がったとのことですが、他のプロセスや基本物性など対応したが言及されていない事項はありますか？
- A6** 私達は一次製品開発と二次製品開発の間により多くの共同開発がありました。また、賦形剤メーカーは、混合抽出法材料などをDCの改善の検討しています。
- Q7** CDCユニットの起動にはどのくらいの量の製品が必要ですか？
- A7** 既存製品の場合、すべての開発作業終了時点で、通常300～400gの原料を議論しています。これはフィーダの起動に必要な量で、打錠機から排出される最初の錠剤になります。

参考文献

- James Holman, Anthony Tantuccio, John Palmer, Tom van Doninck, Robert Meyer,. **A very boring 120 h: 15 million tablets under a continuous state of control.** *Powder Technology, Volume 382, 2021, Pages 208-231,*
- Indrajeetsinh K. Yadav, James Holman, Elizabeth Meehan, Furqan Tahir, Jiyi Khoo, Julian Taylor, Antonio Benedetti, Opeyemi Aderinto, Gurjit Bajwa,. **Influence of material properties and equipment configuration on loss-in-weight feeder performance for drug product continuous manufacture.** *Powder Technology, Volume 348, 2019, Pages 126-137,*
- John Palmer, Gavin K. Reynolds, Furqan Tahir, Indrajeetsinh K. Yadav, Elizabeth Meehan, James Holman, Gurjit Bajwa, **Mapping key process parameters to the performance of a continuous dry powder blender in a continuous direct compression system,** *Powder Technology, Volume 362, 2020, Pages 659-670, Powder Technology, Volume 362, 2020, Pages 659-670,*
- Furqan Tahir, John Palmer, Jiyi Khoo, James Holman, Indrajeetsinh K. Yadav, Gavin Reynolds, Elizabeth Meehan, Andrew Mitchell, Gurjit Bajwa, **Development of feed factor prediction models for loss-in-weight powder feeders,** *Powder Technology, Volume 364, 2020, Pages 1025-1038,*
- Carl Allenspach, Peter Timmins, Geoffroy Lumay, James Holman, Tamara Minko,. **Loss-in-weight feeding, powder flow and electrostatic evaluation for direct compression hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) to support continuous manufacturing** , *International Journal of Pharmaceutics, Volume 596, 2021, 120259,*
- Wen-Kai Hsiao, Theresa R. Hörmann, Peter Toson, Amrit Paudel, Patrizia Ghiotti, Fanny Stauffer, Finn Bauer, Satu Lakio, Olaf Behrend, Reto Maurer, James Holman, Johannes Khinast,. **Feeding of particle-based materials in continuous solid dosage manufacturing: a material science perspective** , *Drug Discovery Today, Volume 25, Issue 4, 2020, Pages 800-806,*
- B. Van Snick, J. Holman, C. Cunningham, A. Kumar, J. Vercruysse, T. De Beer, J.P. Remon, C. Vervaet,. **Continuous direct compression as manufacturing platform for sustained release tablets** , *International Journal of Pharmaceutics, Volume 519, Issues 1–2, 2017, Pages 390-407,*
- B. Van Snick, J. Holman, V. Vanhoorne, A. Kumar, T. De Beer, J.P. Remon, C. Vervaet,. **Development of a continuous direct compression platform for low-dose drug products** , *International Journal of Pharmaceutics, Volume 529, Issues 1–2, 2017, Pages 329-346,*