

直打連続生産システムの開発

Development of Machine System for Direct Compression Continuous Manufacturing

伏見 伸介¹⁾、北村 直成¹⁾、大山 潤¹⁾、西村 英之¹⁾、大矢 昌沖²⁾

Shinsuke FUSHIMI¹⁾, Naoshige KITAMURA¹⁾, Jun OYAMA¹⁾, Hideyuki NISHIMURA¹⁾, Masaoki OHYA²⁾

株式会社 菊水製作所 技術センター¹⁾

第一三共株式会社 製剤技術研究所 DDS 研究グループ²⁾

¹⁾Technical Center, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD

²⁾Drug Delivery Research Group, Formulation Technology Research Laboratories, Pharmaceutical Technology Division, DAICHI SANKYO CO., LTD.

■ 要旨

元々ロータリー式錠剤機は連続生産機であり、直打製剤では打錠の前工程である秤量、混合を連続化することにより、生産性が向上し、シンプルな連続生産システムの構築が可能となる。菊水製作所のコア技術である打錠技術を中心とした直打連続生産システムのコンセプトを構築し、連続混合装置の装置開発をすすめた。さらに、混合装置と錠剤機の間には NIR を組み込んだ主薬含量オンラインモニタリングユニットを付帯し、混合末の常時モニタリング、不良品の適切な排除を可能とした。また、流動性の悪い主薬の安定供給を可能とする定量フィーダも自社開発した。これら、定量フィーダ、連続混合装置、NIR 測定・排除ユニット、錠剤機を統合したオリジナルシステムにより、シンプルで安定的な直打連続生産システムを実現した。

■ Abstract

A rotary tablet machine is a continuous manufacturing machine originally, and the continuous system of the weighing and mixing process, the previous processes of tableting for the direct compression, leads productivity improvement and a simple continuous manufacturing system. The concept of the continuous manufacturing system for the direct compression was constructed focused on the tableting technology which is the core technique of KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., and the continuous mixing equipment was developed. Furthermore, the consecutive monitoring of powder mixture and the appropriate rejection of defective became available to attach an API content online monitoring unit with NIR at the middle of a mixer and a rotary tablet machine. The original system which integrated a loss in weight feeder, a consecutive mixing device, a NIR measure and rejection unit and a rotary tablet machine enable to accomplish the simple and stable production of the continuous manufacturing system for the direct compression.

1 はじめに

医薬品製造では、バッチでの生産方式が主流であり、数多くの工場で採用されている。バッチ生産方式は、製薬メーカーが十分な経験を有しており、トラブルが発生した際も、標準化された解決方法や、各社のノウハウにより、多くの問題は解決可能である。つまり、今後も広く用いられる生産方式の1つに変わりはないとされている。

一方、PAT (Process Analytical Technology) 技術の発展に伴い、製剤化工程の同時的管理が可能となり、近年、生産工程のコンパクトな連続化 (連続生産方式) が注目されている。

FDA (米国食品医薬局) は、「連続生産」という新しい技術への導入に積極的であり、スケール変更の削減や品質管理の高度化に対して、強い期待を示している¹⁾。

2018年の医薬品規制調和国際会議(ICH)ではICH

■ Keywords ■ direct compression, continuous manufacturing, loss-in-weight feeder, continuous mixer

Q13 (Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products：原薬及び製剤の連続生産)の新規トピック化が決定されており、国際的には注目の高さが伺える。

国内においても独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の革新的製造 WG や AMED 研究班 (医薬品の連続生産における品質保証に関する研究) によって、平成 28 年度医薬品の連続生産における品質保証に関する研究「連続生産に関する Points to Consider」文書を作成している。本文章中には 4 つの章立てがあり、

1. 連続生産における管理戦略
2. ロットの定義
3. プロセスバリデーション
4. 安定性試験

について記述されている。

市販品への適用に関しては、米国では FDA により連続生産が 5 品目承認されており (2018 年時点)、Vertex 社の Orkanbi、ヤンセンファーマ社の Prezista などがある。

Prezista 錠は 2016 年に承認された直打連続生産品であり、市販製剤に連続生産 (一部変更申請) を導入した初めての事例であったため、大きな注目を集めた。

日本においても日本イーライリリー株式会社のページニオ錠、ヤンセンファーマ株式会社のトラムセット配合錠が連続生産品として承認されている。しかしながら、いずれも海外での製造であり国内においての連続生産ではないのが現状である²⁾。

連続生産方式はバッチ生産方式に比べ、連続化・自動化された製造工程が実現できるため、製造機械自体が縮小化し、設備の省スペース化を実現できること、開発段階から商用生産時と同じ製造機械を用いることで、スケールアップ検討を省力化できる可能性があることなどのメリットがあり、連続生産技術に対する業界の期待は大きい。

製薬機械メーカーでは、海外では先駆けとして、GEA 社が材料投入からコーティングまでの連続生産装置を開発している。国内の製薬機械メーカーも連続造粒装置や連続混合装置などを中心に連続生産装置を開発し続けており、連続化に対する様々な課題を克服すべく進化している。

2 開発経緯

2014 年より連続混合装置 (CRA-RIS) の装置開発を開始した。開発当初は、打錠工程より前の、混合工程

及び混合に伴う秤量工程を連続化することを目的とした。

さらに従来よりバッチ工程である、混合工程や秤量工程を新規装置開発により連続化し、錠剤機と接続することにより、生産性の向上、シンプルな連続生産システムの構築を目指した。

秤量、混合、打錠を連続化する直打用連続生産装置のコンセプトとして、以下の 3C を掲げ装置設計をすすめた。

- Compact (少量多品目への適用)
- Continuous (連続生産への対応)
- Containment (高生理活性物質のコンテインメント対応)

2015 年インターフェックスにはプロトタイプとなる装置を展示した (Fig. 1)。



Fig. 1 連続混合装置 CRA-RIS (プロトタイプ)

2016 年からは、混合末の混合均一性を、混合と同時にモニタリングすることを目的とし、さらに装置開発を行った。

粉末含量を連続的に測定するために、PAT ツールを組み合わせた NIR・測定排除ユニット (SPICA) を開発した。このユニットは混合機と打錠機の間に設置し、粉末含量を測定する。測定された含量値が設定範囲に入らない場合には、系外に排除する機能を有しており、連続生産時の含量変動の最小化に効果を発揮できる。

さらに、連続生産装置の要となる秤量工程の連続化をすべく、定量フィーダ (POLARIS) の開発を開始した。

いくつかのテスト結果より、定量フィーダの供給状態が不安定である場合、混合された混合末の混合度が悪化し、製品品質 (錠剤の含量均一性など) に影響を

与えることが分かった。

このため、従来の定量フィーダでは対応の難しい、極少量の定量供給や、ステアリン酸マグネシウムなど流動性の悪い粉末の定量供給への適用を目標とし、装置改良を実施した。

2017年には市販モデルとして、定量フィーダ、連続混合機、NIR・測定排除ユニット、錠剤機を組み合わせたオリジナルの連続生産システム (Fig. 2、Fig. 3) を完成させた。

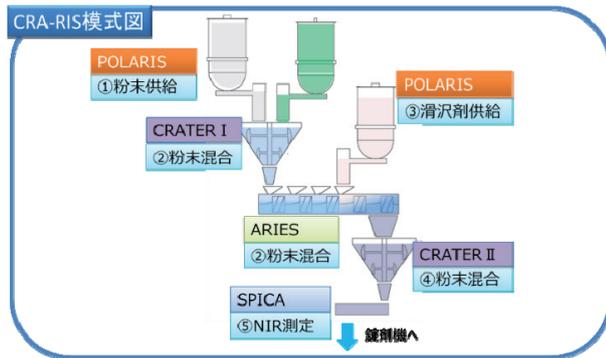


Fig. 2 CRA-RIS 模式図



Fig. 3 直打連続生産システム CRA-RIS SYSTEM 全体

同時に、装置全体の制御システムを開発し、本装置の確立に至った。

2017年末から、テスト用装置を菊水ラボ内に常設し、自社でのデータ蓄積や、各社のテストを開始した。

本装置は直打に特化しているが、連続造粒装置からの供給や、バッチ生産品との接続により、打錠直前の混合にも適用可能としている。

本システムは、装置のシンプルさ及びコンパクトな設計により、自社の生産装置に留まらず、様々な装置への拡張性を有しており、湿式造粒法の造粒前混合末の予備混合や、打錠前の滑沢剤混合など、製剤工程における様々な混合工程に適用が可能と考えられる (Fig. 4)。

本装置の導入メリットを Table 1 に示す。連続生産方式で達成可能となるメリット (①スケールアップによる開発コストの低減、②タイムリーな製造計画の実現、③製造装置及び周辺機器の設置スペースの最小化、④連続的なサンプル評価による品質の頑健性向上) に加え、省エネルギーやコスト削減に繋がる、⑤工程圧縮が実現可能となる。

3 直打用連続生産システム CRA-RIS SYSTEM の構成装置及び機能

3.1 定量フィーダ「POLARIS」

直打連続生産システムにおいて、各原材料の供給速度を厳密に管理することで、処方組成比を維持することが可能とされ、特に定量フィーダの供給性能の重要性がいられている²⁾。

また、連続生産方式では生産の立ち上げ時に不安定期が存在することが知られており、特に定量フィーダの供給量が安定するまでの到達時間までは、後工程に設定比率とは異なる粉末を供給することとなり、製品品質に大きな影響を与える。

つまり、定量供給速度のコントロール及び高い供給

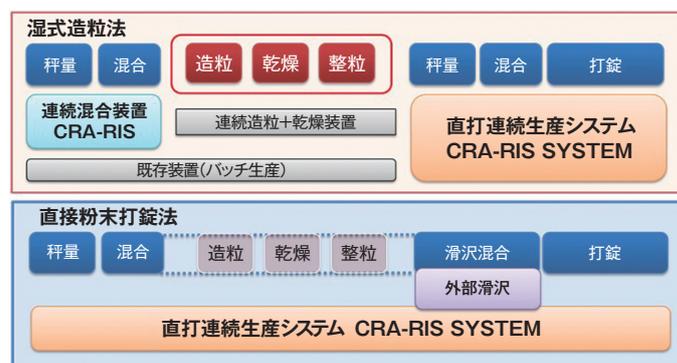


Fig. 4 製造方法による装置の適用

Table 1 装置導入による5つのメリット

メリット	スケールアップ	同一装置で研究開発～生産まで可能 スケールアップ不要
	タイムリーな製造	工程間の待ち時間不要 中間品や保管スペースが最小化
	設置スペース	錠剤機上部に設置可能 最小の設置スペース
	サンプル評価	混合粉末のリアルタイムモニタリング (NIR) と排除 (20 g 毎) が可能 不良品の減少
	工程圧縮	粉末投入～錠剤化まで統合化したシステム 省人化

精度が求められ、さらに、定量フィーダの供給量が安定するまでの時間短縮が必須といえる。

他にも、供給する粉末の種類に合わせて複数台使用時の供給バランス、供給量に合わせたスクリーや減速機など最適化の必要性、装置振動による外乱、流動性の悪い粉末への対応、供給量のモニタリング間隔、追加投入時 (リフィル) のデータの取り扱いや定常状態と非常状態での制御など様々な対応が必要となる。

本装置では、混合機の直前に定量フィーダを最大5台設置し、複数の粉末を同時に定量供給するユニットである (Fig. 5)。



Fig. 5 定量フィーダ (POLARIS)

ロスインウェイトで管理するメインフィーダは、含量の少ない主薬や滑沢剤用 (25 kg/h の速度で薬物含量 1% を想定) の微量定量フィーダ POLARIS12 (数 g/min) と賦形剤用の一般定量フィーダ POLARIS20 (数 100 g/min) の二機種を開発した。POLARIS12 の定量フィーダの供給テストデータを Fig. 6 に、POLARIS20 の供給テストデータを Fig. 7 に示す。

粉末供給テスト

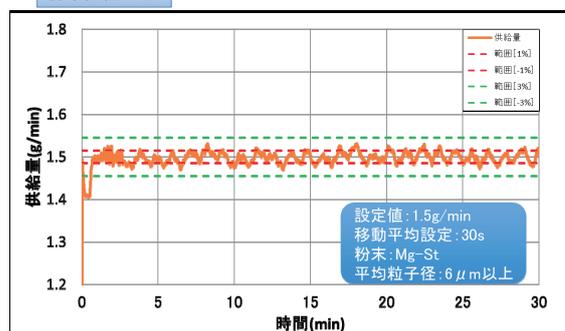


Fig. 6 POLARIS12 供給データ 1.5 g/min

粉末供給テスト

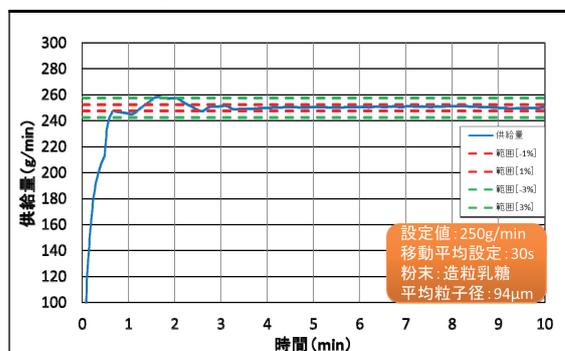


Fig. 7 POLARIS20 供給データ 250 g/min

定量フィーダ単体 (スタンドアローン) での使用も考慮し、設定量までの自動切り出し機能も有する。定量フィーダの切り出し精度データ (Table 2) は、各設定量に対して、安定した切り出し精度を実現した。

定量フィーダを長時間運転する為には定量フィーダへの追加投入が必要不可欠である。本装置では、容積式のプレフィーダ投入方式、または、容器直接投入方式の2通りの投入方法を提案している (Fig. 8)。

粉末の追加投入時には天秤の測定データを一時的

Table 2 定量フィーダの切り出し精度データ

	POLA1	POLA2	POLA3	POLA4	合計 (g)
設置値	275.0	100.0	50.0	75.0	500.0
平均	274.5	100.3	49.9	75.5	500.3
最大	276.7	100.9	50.2	76.6	502.5
最小	273.5	100.0	49.8	74.6	498.4
SD	1.1	0.3	0.1	0.6	1.3

定量フィーダ Polaris20 4 台を各設定値にて 10 回ずつ切り出しし、精度評価



Fig. 8 追加投入方法

に無効としモータ負荷での制御を行うことで供給時の振動やホッパー内粉末の増加による供給量の変動を防ぐ制御システムを新たに構築した。

容積式のプレフィーダ投入方式は、メインフィーダとの2段組みで構成し、流動性の悪い粉末や供給量の少ない粉末に使用し、定量フィーダへの振動などによる外乱を最小限に抑える方法である。プレフィーダ投入方式のテストデータを Fig. 9 に示す。

容器直接投入方式は、賦形剤などの流動性の良い供給量の多い粉末に使用し、前出の新規システムと連続

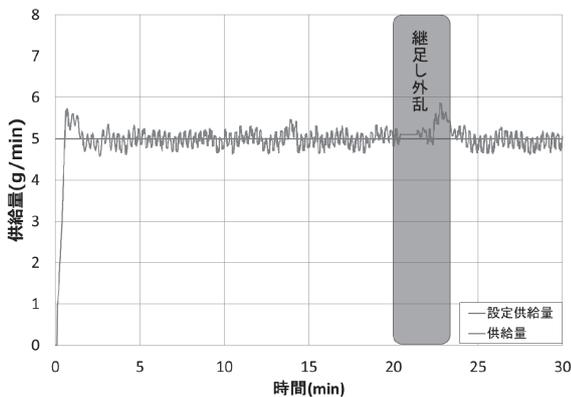


Fig. 9 定量フィーダ継足しデータ

混合装置のバッファを活用し、投入時の外乱の影響を緩和する方法である。これら2種類の投入方法は、粉末毎に事前テストを行い、投入方法や制御条件を選択する必要がある。

3.2 連続混合機「CRATER ARIES」

連続混合に適用可能な混合方式は、リボン混合、パドル混合など様々あるが、基本的には滞留時間が混合度に大きく寄与する。連続生産方式では処理量によって滞留時間が変わる為、滞留時間に合わせた柔軟なパラメータ変更が必要となる。

しかしながら、本装置では垂直混合と水平混合を組合せており、滞留時間の影響を緩和する装置構築とし、短時間で効果的に混合を可能とする設計とした。

連続混合装置は

- ①垂直混合機：CRATER
- ②水平混合機：ARIES
- ③垂直混合機：CRATER

の3台構成 (Fig. 10) を基本とした。

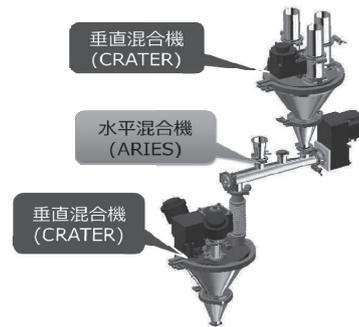


Fig. 10 連続混合装置 (3台構成)

垂直混合機では定量フィーダから供給された粉末が垂直混合機底面のカップ状の整粒スクリーン内に滞留する。滞留した粉末は、整粒羽根の回転に伴う遠心力により、スクリーンを通り抜ける。一過的に狭小通路を通過することにより、粉末同士の混合度が向上する。混合された粉末はスクリーン外側に排出され、水平混合に移行する (Fig. 11)。

水平混合機では水平混合パドルが回転することで、粉末をかき揚げながら混合し、後から供給された粉末により前に押し出されることで、次工程に混合末を排出する (Fig. 12)。

水平混合機内での滞留時間が定量フィーダの定量供給変動の緩和に役立っているものと考えられる。

また、水平混合機では、滑沢剤を装置出口近傍のポートから投入することにより、滑沢剤の混合時間を



Fig. 11 垂直混合機：CRATER

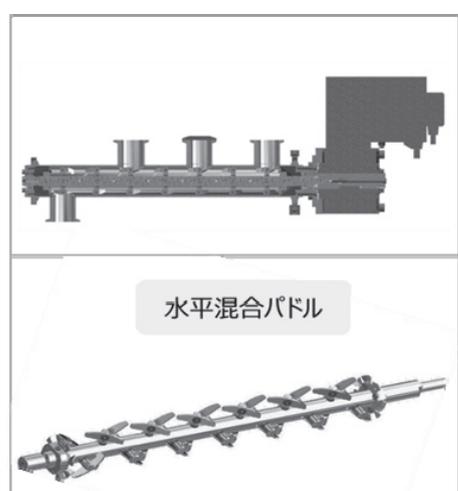


Fig. 12 水平混合機：ARIES

短縮し、過混合を防止することも可能としている。

混合装置の組合せは、混合末の混合均一性に影響すると考えられる。直打用連続生産装置の設計では、垂直混合機及び水平混合機の最もよい組合せを検証した。

実験はモデル薬物にアスピリンを用い、1%の主薬濃度で実施した。尚、各装置組合せの混合均一性の目標値は、含量のばらつき RSD 5% 以下とした。テスト結果を Table 3 に示す。

垂直混合単体は、混合均一性が 9.9% であり、十分な混合効果は得られなかった。一方、垂直混合 2 回や、水平混合を用いることで、混合均一性が 5% を下回る結果が得られた。さらに、垂直・水平・垂直の混合機の組合せが最も混合均一性がよい結果を示した。

本装置は、複数の混合様式を組み合わせることで、良好な混合均一性結果を得ることが確認された。

Table 3 混合装置の組み合わせによる混合均一性

アスピリン 1% 混合データ				
No.	垂直混合 I	水平混合	垂直混合 II	混合均一性 % RSD
1	○			9.9
2	○		○	4.2
3		○		4.8
4 (標準)	○	○	○	3.3

3.3 NIR 測定・排除ユニット「SPICA」

連続生産方式では PAT ツールの活用によりインラインでの連続測定が可能となる。NIR の安定的な測定により、頑健な工程管理を行うこととなり、適切な排除を可能とする。

しかしながら NIR の課題は装置への設置可能なサイズ、組み込む場所 (モニタリング場所の選定)、流動化状態での測定による誤差、測定環境や測定対象の濃度による測定精度及び閾値の設定、不良品の排除機構付与、データの同時的な解析などの課題がある。

NIR 測定・排除ユニットは連続的に供給される粉末を、精度よく安定的に測定することを目的に開発を行った。NIR 測定と排除機構を Fig. 13 に示す。

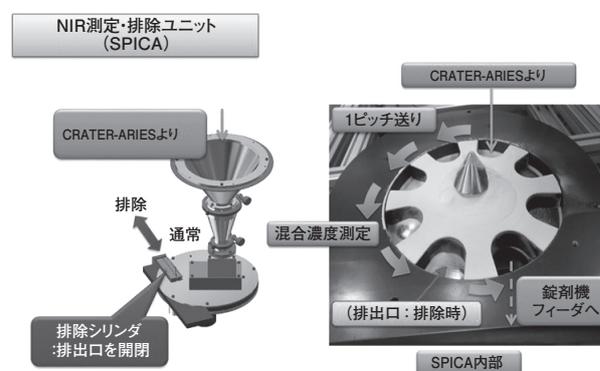


Fig. 13 NIR 測定・排除ユニット (SPICA)

NIR を使用する場合、粉末が流動化状態での測定では精度が低下しやすく、また NIR の取り付け位置により、焦点距離の関係から、粉末の粉面高さの影響も受けやすい。

本ユニットでは連続的に供給される粉末を切り出し円盤方式にて定量的に送り、粉末の測定環境を安定させることに成功した。さらに、切り出し円盤のポート (約 20 g 程度) ごとに停止する 1 ピッチ送りシステムを組み込むことで、測定の瞬間に静的状態を作り出し、精度の高い測定を行うことを実現した。

また、NIRの取り付けは粉面の影響を受けにくい底面から測定とした。不良品の排除は、NIRで主薬成分濃度のリアルタイムモニタリングを行い、設定された含量範囲を超えた場合、排除ダンパーにより1回の測定分(約20g程度)のみ、排除を行うことが可能である。

NIR測定・排除ユニットの模擬テストを実施し、NIRの測定の妥当性及び、粉末の排除動作について評価した。

模擬テストによる、NIRとHPLC(高速液体クロマトグラフィ)の測定データをFig. 14に示す。本テストは生産速度25kg/h、主薬(アスピリン)濃度10%にて連続混合した混合粉末のHPLCデータとNIR予測値(リアルタイム)の含量測定データを比較している。

テスト開始300秒後には意図的に主薬含量を増加

し、NIR含量値の増加を確認した。さらに、粉末排除機能が適切に動作することを確認した。また、時系列の粉末のサンプリングを行った結果、NIRとHPLC含量値は同様の薬物濃度推移であり、NIRを用いてのリアルタイムモニタリングが可能であることを示している。

さらに、この排除機構を用いて、連続運転立ち上り時の初期粉末の排除も可能となる。

3.4 直打連続生産システム「CRA-RIS SYSTEM」

直打連続生産システム「CRA-RIS SYSTEM」(Fig. 15)は、原料末の定量供給、連続混合、NIRによる含量モニタリング・排除ユニット、錠剤機で構成されており、これら全行程を一括管理・制御することができる。本システム全体の連続生産能力は、10kg/h～30kg/hとなる。

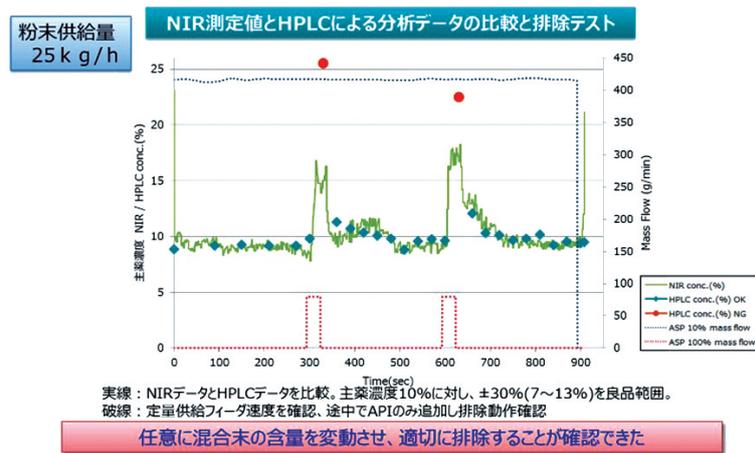


Fig. 14 NIR測定とHPLC分析データの比較

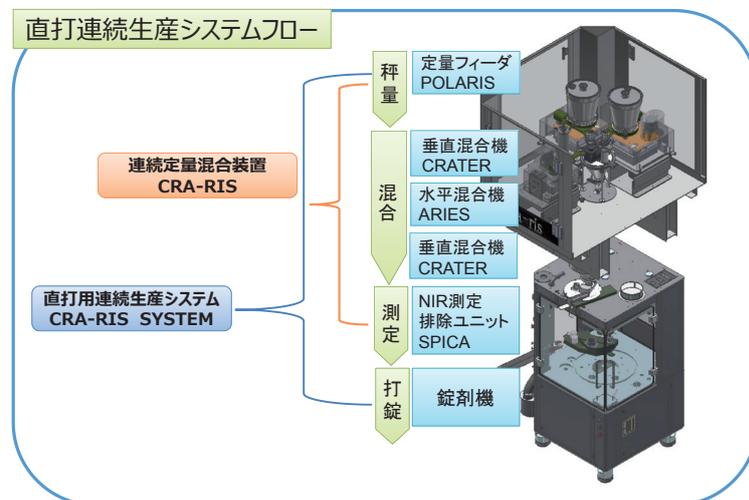


Fig. 15 直打連続生産システムフロー

本システムは、コンテインメントでの使用を想定し、全体をウェットダウン可能な構造 (Fig. 16) とし設計した。混合機も含めて防水仕様としており、シンプルな設計としたことから、装置洗浄や品目間切り替えや時間の短縮も可能となる。なお、混合機以降の装置については菊水製作所が従来より保有する錠剤機のコンテインメント仕様をラインナップしており、簡便な対応によりコンテインメント化が可能である。



Fig. 16 装置ウェットダウン (POLARIS)

3.5 その他の連続生産での課題への取組み

連続生産ではその他様々な課題がある。装置の接続方法、搬送方法の選定、製造記録の管理システムの構築、ユーザーフレンドリーなシステム設計、連続運転時になるべく停止させない制御方式や運転条件が設定可能となるシステム、トラブル時などによる停止時の装置連動順番の設計、各装置と PAT ツールとのフィードバック及びフィードフォワード機能などが挙げられる。

その中でも本装置で設計段階により組み込むことができた課題を 3.5.1 と 3.5.2 に示す。

3.5.1 装置間処理量の誤差調整機能付与

連続生産方式では、バッチ生産方式と異なり、各装置間の処理量のバランスが重要となる。連続混合機と錠剤機の粉末処理速度は完全に一致しないため、わずかな誤差が蓄積しバッファの能力を上回ると、装置停止などのトラブルにつながる。つまり、連続生産システムにおける複数装置の速度コントロールは、システム構築する上で重要な管理事項となる。

複数装置間にバッファリングタンクを置き、生産量を調整する手法もあるが、本直打連続生産システムでは、よりコンパクトな設計を指向し、連続混合装置の生産量に追従した打錠速度をコントロール (錠剤機回転盤回転数の自動調整機能の付与) することとした。

連続混合機での打錠用混合粉末の生産量と、錠剤機の粉末消費量は厳密には一致しない。そのため錠剤機側で攪拌フィードシュ内の粉末量を一定に保ちつつ、

連続混合装置の生産量に合わせて錠剤機の回転盤回転速度を変えながら連続生産を行う。

本機構は、錠剤機の回転盤回転数を 1 パーセント以下の範囲で調節することで、連続混合装置の生産スピードと処理速度を合わせることが可能となる。

予備的なテストにより、本機能の検証を実施した。その結果、錠剤機の回転盤回転速度の制御によって、供給速度と消費速度のバランスを自動調節可能であることを確認した。ただし、実際の製品における錠剤物性や製品品質の変化に対しては、製品ごとに確認の必要があると考える。

3.5.2 装置起動時のロス量削減

連続生産装置はスケールアッププレスであり、研究開発時や試打錠準備時のように粉末が少ない場合でも、同一装置で製造を行うことが可能となる。

スケールアップ、スケールダウンの省略はもとより、少量の混合末での製造を行えることは開発段階では大きなメリットとなる。

連続生産装置であっても、単純に生産機と同様の運用では少量の製造でのロス量は軽減できず、特に定量フィーダが安定するまでにかかる時間の不良粉末がロスとなる。そこで、本装置では打錠の条件出し (試打錠) までを想定し、より少量で、かつ可能な限り粉末を廃棄しない方法としてミニバッチ連続運用を提案する。ミニバッチ連続運用とは、定量フィーダより各粉末をバッチ切り出しで秤量し、さらにバッチ毎に混合機の動作・停止を繰り返し、間欠的に混合末を生産する方式である。

この方法では少量で混合末を作成するために、各定量フィーダから処方に合わせて設定量粉末を切り出し、混合装置を 1 台ずつ運転し、各混合装置内に滞留させる。すなわち次工程の混合装置を稼働しないことで粉末が滞留した状態となるためバッチ式のように指定した時間、装置内での混合が可能となる。滞留時間分混合した粉末は NIR で測定し錠剤機へ供給する。ミニバッチ連続運用で複数回混合末を作成すると定量フィーダの条件出し (粉末毎の供給量に合わせた回転数を割り出す) も完了し、生産開始時まで各機器の経路からの切り離し作業が不要となり、少量の粉末混合から打錠ができる。実際に、ミニバッチ連続運用により生産準備時間が 30 分以上早く完了し、時間短縮が可能となった。

この運用により、少量での錠剤化が可能となり、試作等の検討がスムーズに行えることと、生産開始までの時間短縮という、研究開発と実生産の両面に貢献す

ることができる。

4 直打連続生産テスト

4.1 実験内容

第11回標準処方研究フォーラムでは、本装置「CRA-RIS SYSTEM」を使用し、直打連続生産テストを行った。

テスト処方を **Table 4** に示す。本実験ではアセトアミノフェン濃度 5 % と 15 % の 2 種類による錠剤含量の時系列推移を評価した。

垂直混合 I に、定量フィーダ (3 台) より原材料を投入する。主薬成分 (アセトアミノフェン)、添加剤 1 (ダイラクトーズ S と部分アルファー化デンプン PCS の混合品)、添加剤 2 (L-HPC) の各粉末を連続的に供給し、混合した。その後、水平混合装置の最終ポートの定量フィーダから、ステアリン酸マグネシウムを供給し、さらに、垂直混合 II ですべての粉末の連続混合を行った。混合末はインラインでの NIR 測定により

モニタリングを実施し、続いて錠剤機に供給し打錠した。時系列の錠剤をサンプリングし、HPLC にて含量値を測定した。

4.2 SPICA を使用した NIR 測定テスト

事前にモデル混合粉末を用意し、その粉末から検量線を作成し装置の動作確認を実施した。

装置の粉末出口に蓋をした状態で、含量 15 % の粉末を全ポートに充填し、同じ混合粉末を 60 分間測定した。テストの結果 (**Fig. 17**)、測定データは含量 15 % の粉末に対して $\pm 1\%$ 以内 (14 % ~ 16 %) で推移した。

4.3 時系列含量推移

打錠開始 (0 分時点) 直後から 1 時間の連続打錠を実施し、時系列のサンプリングし、含量測定を行った。

主薬 5 % 濃度の錠剤含量データを **Table 5** に、15 % 濃度の錠剤含量データを **Table 6** に示す。

主薬 5 % 濃度では錠剤含量が 96.5 % から 101.0 %

Table 4 テスト処方

	メーカー	テスト①	テスト②
アセトアミノフェン	山本化学	5 %	15 %
ダイラクトーズ S	フロイント産業	59.5 %	52.5 %
部分アルファー化デンプン (PCS)	旭化成	25.5 %	22.5 %
L-HPC (NBD-021)	信越化学	10 %	10 %
Mg-St	太平化学	1 %	1 %

*Mg-St は外割で添加

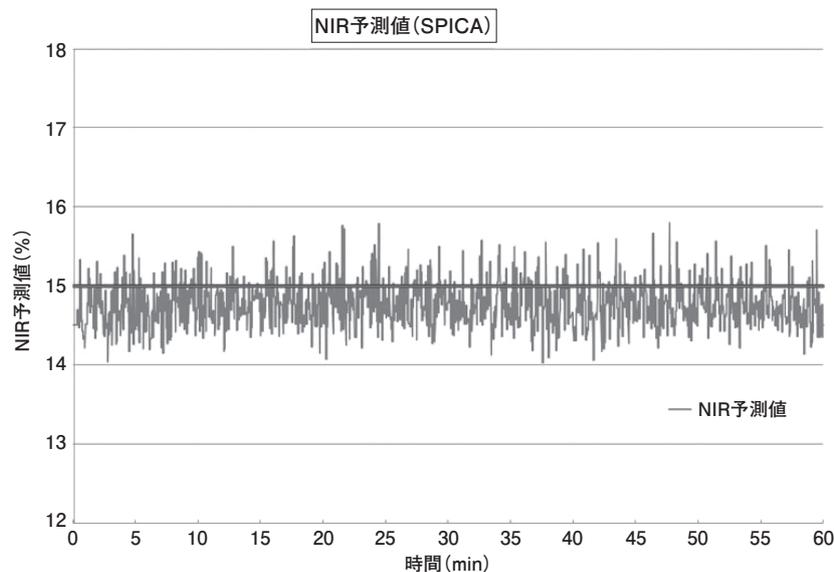


Fig. 17 混合粉末 NIR 予測値

Table 5 主薬 5 % 濃度錠剤含量データ

含量推移 (錠剤質量補正)
HPLC 内標準法

打錠時間	テスト①錠剤含量 5 %	
	含量平均値 (%)	標準偏差 (%)
0	101.0	0.37
2	96.9	0.33
4	97.5	0.21
6	96.6	0.57
8	98.9	0.54
10	99.0	0.27
15	96.7	0.47
30	96.8	0.91
45	98.8	0.73
60	98.2	1.07
65	96.5	0.36

Table 6 主薬 15 % 濃度錠剤含量データ

含量推移 (錠剤質量補正)
HPLC 内標準法

打錠時間	テスト②錠剤含量 15 %	
	含量平均値 (%)	標準偏差 (%)
0	98.2	0.64
2	98.1	0.66
4	99.2	0.44
6	99.3	0.19
8	99.4	0.30
10	99.9	0.65
15	98.4	0.23
30	98.9	0.62
45	98.5	0.27
60	99.6	0.45

で、15 % 濃度では 98.5 % から 99.9 % で推移した。いずれの主薬濃度でも錠剤主薬含量は 95 % から 105 % の範囲となった。また、錠剤物性 (質量、崩壊、錠剤の厚み、摩損度、硬度) も評価しているが、時系列での変動は見られなかった。

本結果より、直打連続生産システムの装置全体で安定した含量推移が確認された。

4.4 直打連続生産テストまとめ

本実験において直打連続生産システムとしての安定稼働を確認した。

さらに、各装置を組み合わせた、システム全体においても、錠剤含量変動が ± 5 % 以内の結果であり、CRA-RIS SYSTEM の有用性を示すことができた。

5 おわりに

本稿では CRA-RIS SYSTEM の開発経緯から機械

構成、テスト結果を紹介した。本装置が実現可能とする、さらなる工程圧縮と品質向上を目標に、社会、業界に貢献できる装置開発を行い提供していきたい。

また、連続生産が業界内で盛り上がり、そのメリットを享受する装置として、本装置が製剤業界の躍進の一翼を担うことができれば幸いである。

参考文献

- 1) Continuous manufacturing will make current methods "obsolete", FDA says 25-Oct-2011, Nick Taylor.
- 2) 伏見伸介, 榎野正, 直打連続生産システムから, 直打の再発見, PHARM TECH JAPAN, 35 (2) 139-141 (2019).
- 3) 高山一成, 医薬品の連続生産に係る承認審査について, ISPE 日本本部 2019 年年次大会 講演要旨集 東京 34 (2019).