

医薬品粉末の連続造粒・乾燥システム「LaVortex」

Continuous Granulation and Drying System for Pharmaceutical Powder LaVortex



医薬品固形製剤（錠剤・顆粒剤）の製造はバッチ式がまだまだ主流である。しかし、センサ技術の発達や行政機関の方針もあり、連続生産方式の導入が検討されている。当社では、医薬品粉末の造粒・乾燥工程の連続処理が可能な連続生産システム「LaVortex」を開発した。本装置は、容器回転攪拌式連続式造粒機「LaVortex G」と、連続式気流乾燥機「LaVortex D」から構成される。従来のバッチ式の攪拌造粒法および流動層造粒法と比較して、錠剤にしやすい打錠性の良い顆粒を連続的に得ることができ、大量生産が可能になる。

まえがき

米国食品医薬品局 FDA (Food and Drug Administration) により、2014年に医薬品生産を従来のバッチから連続生産へと移行するICH Q13宣言が発表された。日本国内でも、医薬品医療機器総合機構 PMDAから連続生産への転換を勧める方針が打ち出され、センサ技術の発達や行政機関の方針もあり医薬品メーカー各社はその導入を検討している。

1 背景

医薬品固形製剤（錠剤・顆粒剤）製造は、装置への一括投入・排出によるバッチ式が主流であり、生産効率化は他業界と比較して遅れている。原料を継続投入して製造品を連続的に作る生産方式では、医薬品の厳しい品質管理基準への対応が難しいためである。これを満たすためには工程内を連続的に流れる原料や製品を常時監視・管理する技術が求められ、高精度なプロセス解析技術 PAT (Process Analytical Technology) が必要になる。連続生産方式では稼働時間の変更により製造量を調整可能であり、開発段階から商用生産に適用するためのスケールアップ検討が不要であるなどのメリットがある。

そこで、当社は医薬品固形製剤の製造工程のうち、最も重要とされる造粒・乾燥工程を担う連続生産システム「LaVortex (ラボルテックス)」を開発した。

2 製品概要

連続生産システム「LaVortex」は代表図のように連続造

粒機「LaVortex G」および連続乾燥機「LaVortex D」で構成され、粉体の造粒および乾燥工程を連続処理して原料粉末および結合液から乾燥顆粒を連続生産する。医薬品の標準的な処方で2～25kg/hと幅広い処理量に対応できる。

主薬および各種添加剤が混合された原料を、定量供給機に結合液を注液することで、湿粉として「LaVortex G」に供給する。造粒された湿粉は「LaVortex G」の直下に設けた熱風配管へと順次落下し、熱風とともに輸送されて「LaVortex D」に供給され、連続乾燥部を通過しながら乾燥が進行し、サイクロンによって回収される。サイクロン下部に設置したPAT機器で乾燥した顆粒の含水率と粒子径を連続的に測定する。測定結果に基づいた品質判定により分岐ダンパーが作動して、良品のみが次工程へ移送される。

3 製品の特長

(1) 連続造粒機「LaVortex G」の特長

「LaVortex G」の連続造粒部の構造を図1に示す。バッチ式攪拌造粒機のノウハウを活用した容器回転攪拌方式を採用した。チョッパー羽根および容器は同方向に回転し、チョッパー羽根の高速回転および容器の低速回転によって造粒が進行する。投入口へ原料粉末と結合液の混ざった湿粉を流し、スクリーンで連続造粒部へと運ばれ、回転中心をずらしたチョッパー羽根および容器の回転によって攪拌される。連続造粒部の下部ではチョッパー羽根と容器との距離を近づけ、容器壁面付近を移動する湿粉に対してチョッパー羽根が接触しやすい構造としている。逆に距離が離れている上部は2枚の仕切り板によって連続造粒部を分け、湿粉の滞留時間を増加させている。また、チョッパー軸の一部には羽根ではなく円板を上記2枚の仕切り板近傍

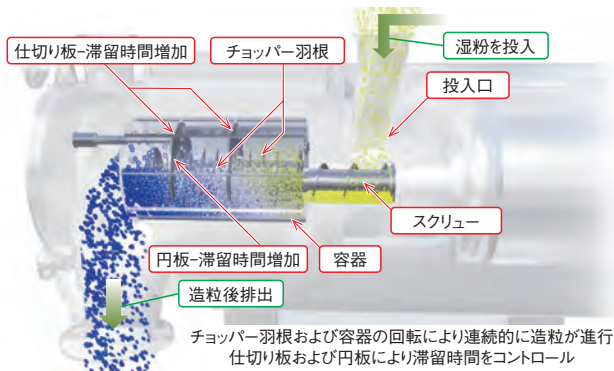


図1 連続造粒部の構造
Fig. 1 Structure of continuous granulation unit

に設置して、それらの組み合わせにより連続造粒部での湿粉の滞留時間を増加させると同時に整粒も行うことができる。連続造粒部を通過した造粒湿粉は排出口から順次排出され、次工程へと進んでいく。

(2) 連続乾燥機「LaVortex D」の特長

「LaVortex D」は2層式渦巻乾燥室で構成されており、その連続乾燥部の構造を図2に示す。「LaVortex G」から排出された造粒湿粉は熱風により輸送され、経路長さ10mの連続乾燥部を通過しながら乾燥し、サイクロンで回収される。乾燥部は中間板で隔てた入口側乾燥室およびその反対面の出口側乾燥室の2層に分かれている。各乾燥室に渦巻状の板を取り付けて2層構造の渦巻状流路を構成している。熱風配管から流れる熱風と造粒湿粉は入口側乾燥室の外周部に入り、渦巻の中心に向かう流路を流れる。渦巻中心に到達した後は、中間板の穴を通して出口側乾燥室に移動して渦巻の中心から外側に向かう流路を流れる。これにより装置外部と接する乾燥経路壁面の面積が小さく、放熱ロスが小さい構造を実現している。渦巻の最外周に到達した後は、連続乾燥部から排出され、サイクロンによって乾燥顆粒が回収される。

乾燥顆粒は、サイクロン下部のPAT機器で連続測定される。PAT機器として、非破壊で測定できる近赤外分光計および粒子測定プローブを設置して、含水率・粒子径・粒度



図2 連続乾燥部の構造
Fig. 2 Structure of continuous drying unit

表1 従来の造粒方式との比較

Table 1 Comparison with conventional granulation methods

造粒方式	①「LaVortex」	②攪拌造粒法	③流動層造粒法
生産方式	連続	バッチ	バッチ
粒子径 d10 [μm]	58.4	62.9	62.2
粒子径 d50 [μm]	181.0	197.9	125.1
粒子径 d90 [μm]	537.8	670.3	234.2
粒度分布の幅	中間	広い	狭い
かさ密度 [g/mL]	0.547 中間	0.730 大きい	0.390 小さい
打錠硬度 [N]	70 適正	35 低い	75 適正

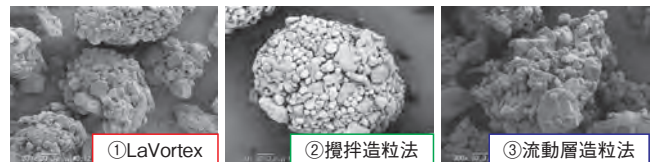


図3 顆粒形状・表面状態
Fig. 3 Granular shape and surface condition

分布をリアルタイム測定する。近赤外分光計による含水率測定では、正確な測定のためにダンパーで一時堆積させて少量単位で半連続測定する。また粒子測定では、測定ノズルをサイクロン流路内に設置して、顆粒を堆積せず完全連続測定する。これらの測定により、「LaVortex」で生産される顆粒品質が均一であることを確認することができる。

(3) 従来の造粒方式との比較

処理量25kg/hの条件で「LaVortex」による造粒乾燥方式を、従来のバッチ式である攪拌造粒法や流動層造粒法と比較して表1に示す。「LaVortex」で生産される顆粒は粒度分布の幅およびかさ密度が従来方式の中間である。また、流動層造粒法のように打錠硬度（錠剤成型した後に割るために必要な力）が適正でありながら、図3で示すように攪拌造粒法と同様に球状で扱いやすい。このように、「LaVortex」は、錠剤にしやすい打錠性の良い顆粒が連続的に大量生産できる。

あとがき

現在、「LaVortex」は医薬品業界のみならず、食品・化学業界を含めて営業活動を実施中である。造粒前の原料混合の連続生産システムなど、造粒・乾燥以外の前後工程も開発中である。

〔文責 株式会社アーステクニカ 技術部 小柳 敬太〕

〔問い合わせ先〕

株式会社アーステクニカ
営業統括部 産業マテリアル営業部
Tel. (03) 3230-7155, Fax. (03) 3230-7158