

連続式二軸スクリー造粒 – プロセス設計、開発、スケールアップにおいて検討すべき項目

著者

Margarethe Richter

Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe, Germany

要約

二軸スクリー造粒 (TSG) は従来の造粒法と比較して、連続製造 (CM) が可能という大きな利点があります。近年、この利点が認識されてきており、二軸スクリー造粒が注目されてきています。このホワイトペーパーでは最近の研究に基づくスケールアップのための重要なパラメーター同様に、最も重要なプロセスパラメーターと、それが品質に及ぼす影響をまとめています。また造粒物の粒子サイズの調整が可能であり、製薬技術の研究者が研究段階から最終製品の品質までを見通した開発ができることを示しています。さらに、TSGの設計、開発、スケールアップにおける一般的なエラーに対処するための有益な情報も示します。TGSによりラボスケールから生産スケールへのプロセス開発の高速化と信頼性の高いスケールアップが可能になります。

キーワード

二軸スクリー造粒、専属造粒、連続処理、スケールアップ、プロセスパラメーター、品質

略語と命名法

API	医薬品有効成分
CM	連続製造
DoE	実験計画法
D	スクリー径 (mm)
$d_{v,50}$	質量中央径 (μm)
HME	ホットメルトエクストルージョン
L/S	液固比 (%)
MRT	平均滞留時間 (s)
PAT	プロセス分析技術
PSD	粒度分布
R&D	研究開発
RTD	滞留時間分布
ρ_G	顆粒密度 (g cm^{-3})
SA	ふるい分析
TSG	二軸スクリー造粒

イントロダクション

近年、CMが一般的になってきています[1]–[6]。CMプロセスは従来のバッチ式製造プロセスに対していくつかのアドバンテージがあります。:

1. CMにおいては“バッチサイズ”は決められた値ではありません。したがって、特に医薬品のR&Dフェーズでは製品の量を分析や臨床試験に必要な最小限の量に抑えることができます。さらにCMが定常状態に達してしまえば、製造の完了を待つことなく、押出混練機から出てくる製品をいつでもサンプリングや分析することができます。これはプロセスパラメーターの適応や最適化だけでなく、素早く結果を得ることにつながります。その結果、DoEとそれに関連するテスト、および小規模な生産がR&Dフェーズでの時間と材料の節約になります。CMプロセスのユーザーからは、バッチ製造プロセスと比較して、最大80%の時間と材料の節約ができると報告されています。特にAPIが少量しか使用できない場合に、CMが非常に有効となります。
2. 連続製造ラインを導入すれば、非常に柔軟にその運用を行うことができます。生産量は製造装置のサイズではなく、プロセスの実行時間で調整できるため、さまざまな市場からの要求に対応するために生産量の調整ができたり、中間体の保管場所の縮小や廃棄物を減少できます。
3. CMではプロセスが一定であることを、製品の品質が一定であることを意味します。作業のエラーはバッチ製造プロセスよりも簡単に削減できるため、製品品質が向上します。プロセス分析技術 (PAT) はプロセス安定性の制御を助け、製品の品質を確保します。バッチ全体で比べた場合、基本的にCMでは一度に処理される材料の量は限られています。したがって、プロセスに問題があった場合、その限られた量の材料だけを廃棄すればよく、プロセスを中断する必要もありません。

上記の利点から、ポリマーや食品など多くの産業において生産ラインを連続製造に切り換えています。製薬メーカーにおいてもCMの導入は検討されていますが、ローラーコンパクター、打錠、HMEなど、プロセスの一部としてすでに連続式が導入されています。HMEは、固体経口剤の固体分散を生成するための最も重要な技術の一つであり、いくつかの市販の医薬品製品はこの技術で生産されています[7]。

HMEを基にして、二軸スクリー造粒 (TSG) は連続造粒の技術として開発されてきました。この原理を図1に示します。固体粉末は二軸スクリーエクストルーダーに自動的に供給されます。APIと賦形剤を別々に供給する、いわゆるスプリットフィード、または粉末ブレンドとして供給されます。ポンプにより液体のバインダーを供給することもできます。バレル内では材料が混合、混練され、目的の温度 (冷却または加熱) に温調されます。このプロセスにより凝集が行われます。押し出しとは異なり、バレルの末端にダイスはありません。したがって材料に圧力はかからず、材料の最終的な圧縮もありません。

造粒物は開放された出口から排出され、次のプロセス (乾燥など) に移ります。液体と固体の比率、バレルに供給される材料のスループット、エクストルーダーのスクリー回転速度、スクリーの構成、造粒プロセスの温度など、独立して変更できるパラメーターがいくつかあります。これらのすべては造粒物の品質に影響するため、最終的な製品としてのタブレットの硬さやAPIの放出プロファイルにも影響します。

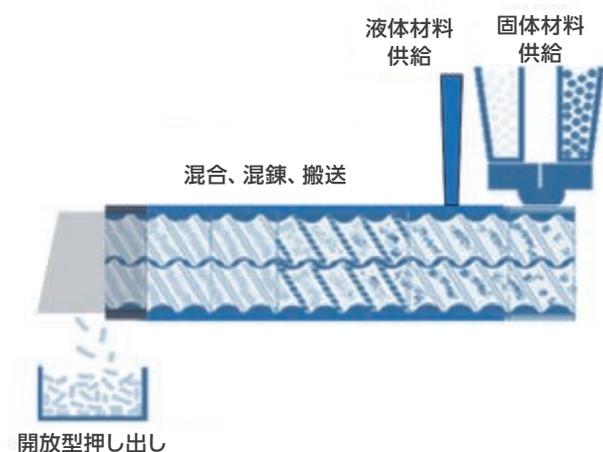


図1. TSGプロセスの概要



いくつかの文献で、さまざまな薬物についてのこのプロセスの効率と可能性が分析されています[1]、[3]、[8]-[14]。ここでは、最も重要なプロセスパラメーターの影響をまとめています。

一般に、CMにより生産される材料の量を増やす方法は2つあります。一つ目は、プロセスを (最大のスループットで) より長い時間実行することで、二つ目は、特に時間に制限がある場合に、より大きな容量の機器を使用することです。二つ目の例は研究開発のスケールから生産規模へのスケールアップの際に必要です。Osorioらは、異なるスケールのTSGプロセスについての限られた比較可能性について分析しました[15]。スケールアップアプローチは非常に簡単ですが、スケールアップに関連する主要なパラメーターを理解することが重要です。ここでは、主要なパラメーターの影響を検証するためにプラセボ製剤の拡張可能なプロセスを示します。

マテリアル&メソッド

3つの異なるスケールで造粒を行いました:

1. 11 mmスクリー、Thermo Scientific™ Pharma 11 卓上型二軸エクストルーダー (図2, 左)
2. 16 mmスクリー、Thermo Scientific™ Pharma 16 二軸エクストルーダー (図2, 右)
3. 24 mmスクリー、Thermo Scientific™ TSE 24 MC 二軸エクストルーダー

これらの装置の違いはスクリーエレメントの直径 (D) で、それぞれ11 mm、16 mm、24 mmとなっており、図3に示します。それぞれのエクストルーダーは相似法則により幾何学的に比較が可能です[16]。つまり、どの装置も内径と外径が同じ比率で同じスクリークリアランス比です。したがって、1つのスケールで得られた結果は、他のスケールと直接比較することができます。どの装置もスクリーの長さはスクリー直径の40倍になっています。

プラセボ製剤は62.8%ラクトース、32%トウモロコシデンプン、5%PVP 30および0.2%タルカムのドライブレンドにて配合しました。ドライブレンドした材料のエクストルーダーへの供給は重量式二軸フィーダーを用いました。バインダーとして水をペリスタリックポンプを用いて供給しました。



図2. Pharma 11 卓上型二軸スクリーエクストルーダー (左) ; Pharma 16生産スケール二軸スクリーエクストルーダー (右)。

製造した顆粒はインラインではEyecon™ パーティクルアナライザー (InnopharmaTechnology) で、アットラインでは乾燥後にRetsch™ふるい分析 (SA) で分析しました。すべてのスケールで、プロセスパラメーターを個別に変更する実験完全実施要因計画が実行しました。滞留時間分布は洗浄用粉末をトレーサーとしてUVセンサーを用いてPharma 16エクストルーダーで行いました。



図3. 今回使用した3つのスケール: 11 mm、16 mm、24 mm のスクリーエレメント

結果と考察

TSGプロセスパラメーターが顆粒属性に及ぼす影響 (質量中央径 $d_{v,50}$ 、粒度分布PSD、顆粒密度 ρ_G) を表1に示します。液体対固体比が大きくなると、粒子の密度が高く、より大きくなります (大きなサイズが増え、微粒子が減少する)。この効果は他の造粒方法でも同様であり、[2]、[17]、[18]の以前にも記述されています。

スクリー速度の充填レベルが変更された場合、より興味深い効果が観察されます。これは主に総スループットとスクリー速度に影響を受けます。例えば、スループットを上昇させると、スクリー内の充填レベルが増加します。これにより、より強い混練と圧縮が行われます。一般に、スクリー速度が低く、スループットが高いほど、充填レベルが大きくなり、粒子が大きくなります (図4)。この効果に基づいて、より簡単かつ迅速に顆粒を希望のサイズに合わせることが出来ます。例えば、より大きな顆粒を得るためには、より高いスループットまたは低いスクリー速度を選択する必要があります。さらに、スケールアウトの際にはこの効果を考慮しなければなりません。同じスケールでより高いスループットを達成するためには常にスクリー速度の上昇を考慮する必要があります。

表1. TSGプロセスパラメーターが顆粒属性に及ぼす影響

増加させた プロセスパラメーター	効果		
	$d_{v,50}$	PSD	ρ_G
液体対固体比	+	0	+
スループット	+	+	+
スクリー速度	-	-	-
混合強度 (スクリー構成)	+	0	+
温度	+	+	+

なお、スクリー速度変更の効果の程度は、配合物およびバインダー (水) の量に大きく依存します。図5は、スループットに応じて変化するプラセボ製剤の平均粒子サイズの2つの曲線を示します。液体対固体比が25%の場合、スループットに対して粒子サイズは強く依存します。1 kg/h から1.5 kg/hに増加すると、

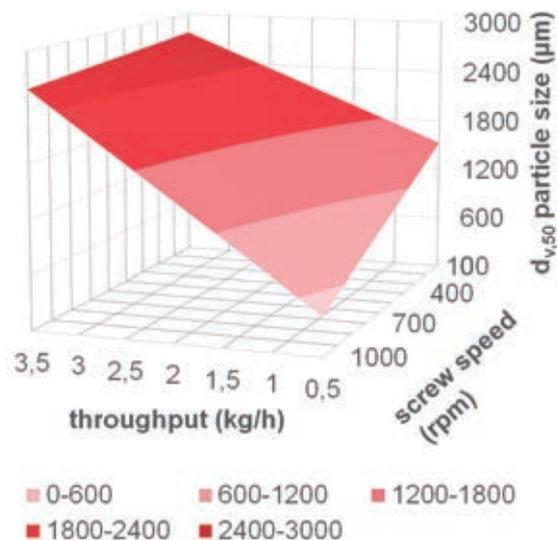


図4. スループットとスクリー速度の質量中央径 ($d_{v,50}$) 表面プロット
示されたデータはこの研究で測定されたサイズデータの近似値である。

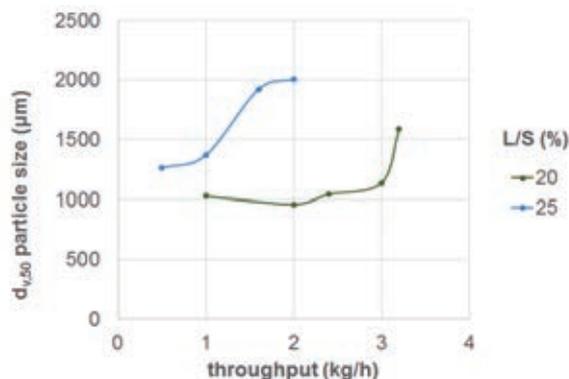


図5. 顆粒の質量中央径 ($d_{v,50}$) に対するスループットとL/Sの影響
(Pharma 11エクストルーダー、500 rpm)

粒子サイズがほぼ2倍になります。ただし、L/Sが低い場合、粒子サイズはスループットに依存しません。3 kg/hを超えるスループットでのみ、顆粒の質量中央径が有意に増加します。これらの結果については、当社のアプリケーションノート[19]で詳しく説明しています。

独立して操作できるそれぞれのプロセスパラメーターは、それに依存するパラメーター、例えば、バル内での材料充填量に影響を与えます。したがって、このパラメーターを (無次元量として) 用いて、このプロセスをスケールアップするのは魅力的です[15]。しかし、別の依存パラメーター (バル内での材料の滞留時間分布) も考慮する必要があります。図6はPharma 16エクストルーダー内の材料の平均滞留時間を示します。MRTは、トレーサーの50%がバルから排出される時間として定義しています。これは、トレーサー強度曲線の50%の領域として計算されます。図6に示すように、ほとんどのスループットでスクリー速度の増加に伴ってMRTは減少します。しかし、非常に低いスループットで高いスクリー速度では、平均滞留時間の急激な増加が見られます。これは、スクリーへの材料充填レベルが低いため、搬送動作が悪くなるためです。つまり、効率的にプロセスを実行するためには、最小充填レベル以上で行う必要があります。このメカニズムによる粒径の増加はKumar et al. [20]とSeem et al. [1]によって報告されています。

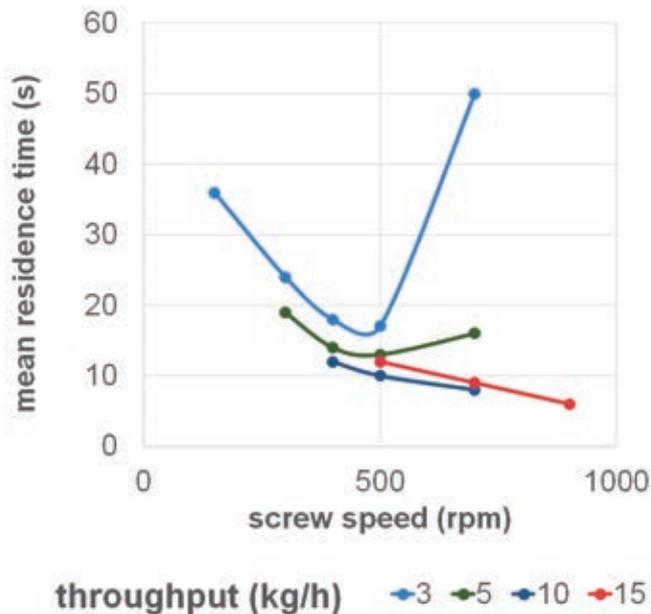


図6. Pharma 16 エクストルーダーの造粒における平均滞留時間

図7はTSE 24MC エクストルーダーで製造した顆粒の質量中央径に対するスループットおよびスクリー速度の影響をまとめたものです。比較的高いスループット（例えば40 kg/h）の場合、平均粒径は、前述のようにスクリー速度の増加とともに減少します。しかし、比較的小さなスループット（例えば5 kg/h）では逆のことが起こります。顆粒はスクリー速度の増加とともに大きくなります。これは、充填レベルの大幅な低下による搬送挙動の悪化により、RTDが広く、MRTが長くなるためです。

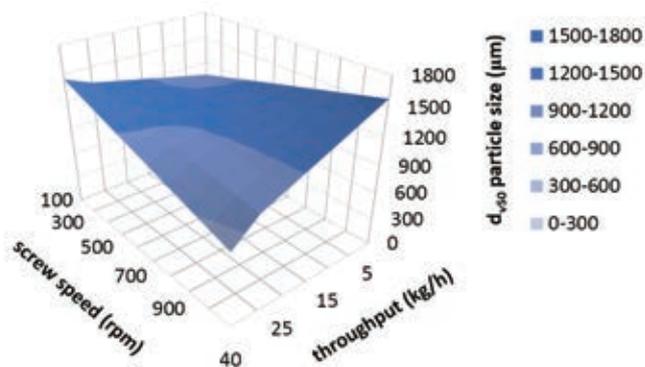


図7. 顆粒の質量中央径 (dv,50) に対するスループットとスクリー速度の影響 (TSE 24) 示されているデータは、この研究で決定されたサイズデータの近似値である。

スクリー内の充填レベルに依存する圧縮力とエクストルーダー内の滞留時間の2つの主要なパラメーターが顆粒のサイズに影響を与えます。これらの影響を考慮し、他のすべてのパラメーターを一定に保つことで、TSGプロセスを正常にスケールアップできます。これを異なるスケールで実証したのが図8で示すPharma 11エクストルーダーおよびPharma 16エクストルーダーで得られた乾式造粒の粒径累積グラフです。

TSGにおける一般的なエラー

この研究結果といくつかの文献に基づいて、TSGプロセスを設計、開発、実施、またはスケールアップする際には、避けるべき3つの典型的なエラーがあります。

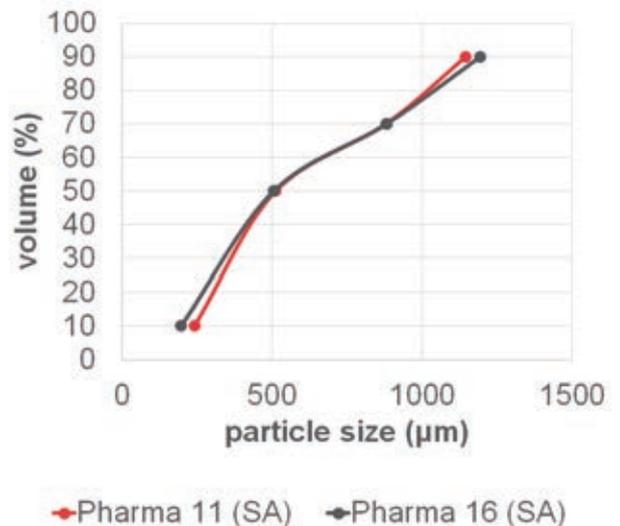


図8. 2つの異なるスケールで得られた造粒物のふるい分析による粒度分布

1. 固定されたスクリー構成での作業。造粒の設計領域が制限されます。本稿では詳しく論じていませんが、スクリー構成は顆粒の品質に大きく影響します[10]、[18]。Mengらによって示されているように、スクリー構成が変更できなければ、TSGプロセスパラメーターが顆粒品質に与える影響がかなり限定されてしまう可能性があります[14]。例えば、ソフトな混合、混練特性のみからなるスクリー構成では、材料を非常に効率的に搬送するため、MRTは非常に低くなります。これにより、ほとんどのプロセスパラメーターで造粒動作が非常に悪くなる可能性があります。スクリー構成は配合に最適化させる必要があります。
2. エクストルーダーへの固体、液体材料の不正確な供給。不均一な製品につながります。二軸エクストルーダーは逆混合がほぼありません。これはバレルに入ったすべての材料が搬送されることを意味します。もし材料供給が一定でない場合、造粒プロセスも一定にはなりません。これによって非常に広いまたは多様な滞留時間分布や、さまざまな密度の顆粒になってしまいます。この効果はMeierらによって詳しく説明されています[12]。特にペリスタルティックポンプは、非常に低い供給速度の場合「ドロップモード」を示す傾向があります。複数の液体注入、2つのポンプヘッドを備えたペリスタルティックポンプの使用や重量式ポンプで作業すると、この問題を解決できます。
3. さまざまなスケールで必要な冷却力の無視。不十分な冷却による高い温度での粒径の増加。プロセスをスケールアップする場合、発生する熱量は主にバレル内の質量または体積 (~D³) に依存します。一方、冷却のための熱伝達は、主に表面積 (~D²) によって制限されます。図9は、スクリーの直径に対してプロットされた体積に対する熱伝達面積の比率を示しています。スクリー径が小さい場合、この比率は非常に高く、造粒プロセスの効率的な冷却につながります。しかし、この比率は、より大きなスクリー径に対して急激に減少します。これは、断熱過程を設計すること、それが不可能であれば、発熱を最小限に抑えること、つまりそのスクリー構成でのスクリー速度と混練ゾーンの強度を必要なだけ高く、かつ、できるだけ低く設定することの重要性を示しています。

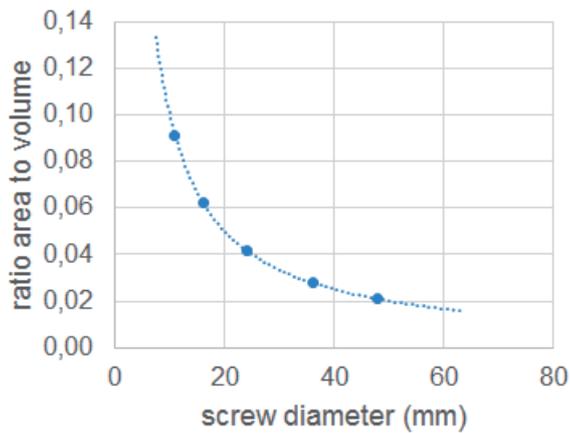


図9. スクリュー径に対する熱伝達面積と体積の比率

上記の問題に特別な注意を払うことは、医薬品製造のすべての段階で連続式TSGを正常に実装するのに役立ちます。

結論

このホワイトペーパーでは、最も関連性の高いパラメーターを要約し、連続二軸スクリュー造粒プロセスの開発とスケールアップのための推奨事項を提供します。R&Dスケールと生産スケールで望まれる製品品質とAPIリリースプロファイルに到達するように粒度分布を調整する方法について説明します (図10参照)。



図10. オーダーメイドの顆粒から最適な錠剤までの概略図

例示した結果は、連続二軸スクリュー造粒におけるプロセス理解の重要性を示しています。すべてのプロセスパラメーター(総スループット、液体対固体比、スクリュー速度、バレル温度)とスクリュー構成は、顆粒の品質を大幅に変化させる可能性があります。つまり、プロセスパラメーターを変更することで顆粒属性を調整することができます。

極端なレジーム、例えば、スクリューの非常に低い充填レベル、広い滞留時間分布または高いL/Sは、粒径および粒子密度に強い影響を及ぼす非線形依存性をもたらします。これらのレジームにおけるスケールアップは、Osorioらの結果に示されているように、問題となる可能性があります[5]。したがって、関連するプロセスパラメーターは、スケールアップ前に製剤ごとに決定する必要があります。バレル内の充填レベルと滞留時間を考慮

する必要があります。プロセスパラメーターの影響が管理可能な設計領域を決定するには、特別な注意を引く必要があります。その結果得られた情報をもとに、スケールアップを容易に行うことができます。小規模で生成される顆粒の品質は、より大きなスケールで生成される顆粒の品質を予測します。この概念は、乾燥プロセス (Glatt™ MODCOS xsライン、sラインおよびmライン) を含む連続湿式造粒においても見ることができます。

謝辞

この研究における実験の実施とデータの収集におけるGlatt GmbHの支援に感謝します。また、Eyecon₂™粒子分析装置を提供していただいたInnopharma Technologyに感謝します。

参考文献

- [1]. T. C. Seem et al., „Twin screw granulation - A literature review, “ Powder Technol., vol. 276, no. 815, pp. 89-102, 2015.
- [2]. E. I. Keleb, A. Vermeire, C. Vervaet, and J. P. Remon, „Twin screw granulation as a simple and efficient tool for continuous wet granulation, “ Int. J. Pharm., vol. 273, no. 1-2, pp. 183-194, 2004.
- [3]. B. Van Melkebeke, C. Vervaet, and J. P. Remon, „Validation of a continuous granulation process using a twin-screw extruder, “ Int. J. Pharm., vol. 356, no. 1-2, pp. 224-230, 2008.
- [4]. S. Mascia et al., „End-to-end continuous manufacturing of pharmaceuticals: Integrated synthesis, purification, and final dosage formation, “ Angew. Chemie - Int. Ed., vol. 52, no. 47, pp. 12359-12363, 2013.
- [5]. M. Maniruzzaman, A. Nair, N. Scoutaris, M. S. A. Bradley, M. J. Snowden, and D. Douroumis, „One-step continuous extrusion process for the manufacturing of solid dispersions, “ Int. J. Pharm., vol. 496, no. 1, pp. 42-51, 2015.
- [6]. S. L. Lee et al., „Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production, “ J. Pharm. Innov., vol. 10, no. 3, pp. 191-199, 2015.
- [7]. R. M. Dhenge, J. J. Cartwright, D. G. Doughty, M. J. Hounslow, and A. D. Salman, „Twin screw wet granulation: Effect of powder feed rate, “ Adv. Powder Technol., vol. 22, no. 2, pp. 162-166, 2011.
- [8]. R. M. Dhenge, J. J. Cartwright, D. G. Doughty, M. J. Hounslow, and A. D. Salman, „Twin screw wet granulation: Effect of powder feed rate, “ Adv. Powder Technol., vol. 22, no. 2, pp. 162-166, 2011.
- [9]. D. Djuric, B. Van Melkebeke, P. Kleinebudde, J. P. Remon, and C. Vervaet, „Comparison of two twin-screw extruders for continuous granulation, “ Eur. J. Pharm. Biopharm., vol. 71, no. 1, pp. 155-160, 2009.

- [10]. D. Djuric and P. Kleinebudde, „Impact of screw elements on continuous granulation with a twin-screw extruder, “ J. Pharm. Sci., vol. 97, no. 11, pp. 4934-4942, 2008.
- [11]. A. Kumar et al., „Development of a process map: A step towards a regime map for steady-state high shear wet twin screw granulation, “ Powder Technol., vol. 300, pp. 73-82, 2015.
- [12]. R. Meier, M. Thommes, N. Rasenack, K. P. Moll, M. Krumme, and P. Kleinebudde, „Granule size distributions after twin-screw granulation - Do not forget the feeding systems, “ Eur. J. Pharm. Biopharm., vol. 106, no. 815, pp. 59-69, 2016.
- [13]. R. Meier, K. P. Moll, M. Krumme, and P. Kleinebudde, „Impact of fill-level in twin-screw granulation on critical quality attributes of granules and tablets, “ Eur. J. Pharm. Biopharm., vol. 115, no. 815, pp. 102-112, 2017.
- [14]. W. Meng et al., „Statistical analysis and comparison of a continuous high shear granulator with a twin screw granulator: Effect of process parameters on critical granule attributes and granulation mechanisms, “ Int. J. Pharm., vol. 513, no. 1-2, pp. 357-375, 2016.
- [15]. J. G. Osorio et al., „Scaling of continuous twin screw wet granulation, “ AIChE J., no. 815, 2016.
- [16]. W. Schuler, „Hochrechnung von Versuchs- auf Produktionsextruder, “ in Der Doppelschneckenextruder - Grundlagen und Anwendungsgebiete, 1998.
- [17]. P. Beer, D. Wilson, Z. Huang, and M. De Matas, „Transfer from high-shear batch to continuous twin screw wet granulation: A case study in understanding the relationship between process parameters and product quality attributes, “ J. Pharm. Sci., vol. 103, no. 10, pp. 3075-3082, 2014.
- [18]. M. R. Thompson and J. Sun, „Wet granulation in a twin-screw extruder: Implications of screw design, “ J. Pharm. Sci., vol. 99, no. 4, pp. 2090-2103, 2010.
- [19]. M. Richter and C. O' Callaghan, „Unique Advantages of Process Analytical Technology in Twin-Screw Granulation, “ Lab report, Karlsruhe, Germany, 2017.
- [20]. A. Kumar et al., „Mixing and transport during pharmaceutical twin-screw wet granulation: Experimental analysis via chemical imaging, “ Eur. J. Pharm. Biopharm., vol. 87, no. 2, pp. 279-289, 2014.

 **詳細はこちらをご覧ください thermofisher.com/drugformulation**

研究用のみ使用できます。診断用には使用いただけません。

© 2022 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.

All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified.

Eyecon₂ is a trademark of Innopharma Technology. Retsch logo is a trademark of Retsch GmbH. MODCOS and Glatt logo are trademarks of Glatt GmbH.

実際の価格は、弊社販売代理店までお問い合わせください。

価格、製品の仕様、外観、記載内容は予告なしに変更する場合がありますのであらかじめご了承ください。

標準販売条件はこちらをご覧ください。 thermofisher.com/jp-tc **MC059-A22100B**

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

分析機器に関するお問い合わせはこちら

 TEL: 0120-753-670 FAX: 0120-753-671

 Analyze.jp@thermofisher.com

 facebook.com/ThermoFisherJapan

 @ThermoFisherJP

thermofisher.com

thermo scientific