

医薬品用ミキサータイプ攪拌式凍結乾燥機“RHEOFREED®” PV Type の開発

Development of Mixer Type Agitation Freeze Dryer “RHEOFREED PV Type” for Pharmaceutical Manufacturing



岸 勇佑*
Yusuke Kishi



小川智宏*
Tomohiro Ogawa



前背戸智晴**
Dr. Tomoharu Maeseto
工学博士

凍結乾燥は、注射製剤やバイオ医薬品において不可欠な製造技術である。当社では、一般的な棚式に対し多くのメリットを持つ攪拌式凍結乾燥機 RHEOFREED をラインナップしている。

RHEOFREED の中でも特に乾燥時間の短縮と設置スペース低減に優れる PV Type をベースに、機内での凍結及び乾燥の完了と GMP 対応を目指した医薬品向け仕様を開発し、ペプチスター社と共同で検証を行っている。

棚式と比較して乾燥時間を大幅に短縮するとともに、有機溶媒残留量低減や、直接乾燥粉末を得られることによる工程簡素化などの優れた効果を立証した。

Kobelco has a formidable lineup of mixer-type freeze-dryers that it markets for process equipment applications under the RHEOFREED brand. Seeing how freeze-drying is an indispensable step in the production of injectable solutions and biopharmaceuticals, we decided to develop specifications for pharmaceutical manufacturing with the objectives of completely freezing and drying product inside the dryer and ensuring GMP, based on our PV type of RHEOFREED freeze-dryer, which offers advantageously short drying times and small installation footprints of the brand. It is currently being tested in cooperation with PeptiStar Inc. and has shown to greatly shorten drying time and reduce residual amounts of organic solvents compared to shelf-type freeze-dryers, while also simplifying processing by obtaining a directly dried powder.

Key Words :

凍	結	乾	燥	Freeze drying
真	空	乾	燥	Vacuum drying
攪	拌	式		Mixer type
乾	燥	時	間	Drying time

【セールスポイント】

- ・自己凍結機構による機内での乾燥粉末化、工程簡素化
- ・棚式凍結乾燥機に対し80%の乾燥時間短縮
- ・有機溶媒残留量の低減による安全性向上
- ・かさ密度増による製品容積の低減

*プロセス機器事業部 技術部 開発室
**プロセス機器事業部 事業推進室

まえがき

当社では、優れた洗浄性を持ちコンタミレス機器として評価されている容器回転型真空乾燥機のコンカルドライヤ (N-CDB)¹⁾ をベースにした攪拌式凍結乾燥機 RHEOFREED CDB Type について、その性能および検証結果等を過去3報において報告してきた²⁻⁴⁾。

今回、さらなる乾燥時間の短縮に向け、攪拌式粉体混合乾燥機 PV ミキサー⁵⁾ をベースとした RHEOFREED PV Type について、医薬製造用として対応できるようにペプチスター株式会社と共同で検証を行っている。共同で検証中に得られた凍結乾燥工程の短縮など現在の開発成果について報告する。

1. 凍結乾燥

凍結乾燥は、固体(氷)から気体(水蒸気)への昇華を利用した乾燥方法で、熱劣化や組織破壊が少なく、注射剤やバイオ医薬品分野、ペプチド、核酸のような弱熱性原料や、加熱や酸化で有用成分、香味等を保持する必要がある食品の乾燥に必要な製造技術となっている。凍結乾燥機としては、一般的にトレイを使用する棚式凍結乾燥機が用いられるが、乾燥時間が長い、製品回収や機器洗浄の作業性が悪いことに問題を抱えるほか、イニシャルコストやランニングコストの高さが指摘されている。

2. ペプチスター社との取組

2.1 ペプチスター株式会社について

ペプチスター社(図1)はペプチド、核酸医薬品の CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization, 受託製造会社)であり、国内最大級の製造設備を有し、複雑な構造のペプチドや核酸原薬を GMP (Good Manufacturing Practice, 医薬品適正製造基準) 準拠のもと安定的に供給しており、オールジャパン体制で最先端の製造技術の開発に取り組んでいる。当社は、コンカルドライヤをベースに従来の棚式凍結乾燥機の課題を解決する RHEOFREED をすでに開発・保有しており、今回さらに医薬品製造用として GMP に準拠できるように「医薬品向 RHEOFREED」の共同開発を2020年度から開始した。

2.2 医薬品向 RHEOFREED の取組

ペプチドや核酸などの中分子医薬品製造工程における凍結乾燥工程時間は全体の約35%を占めており、この工程の短縮が課題である。一般的な棚式に対し乾燥時間の短縮など、多くのメリットを持つ RHEOFREED を用いて、「実生産における凍結乾燥工程時間を50%以上短縮」を目標(図2)に共同開発を開始し、現在、RHEOFREED テスト機にてペプチド溶液の実証試験による乾燥時間短縮効果の確認と品質賞評価に、また医薬品製造向けとして、



図1 ペプチスター社

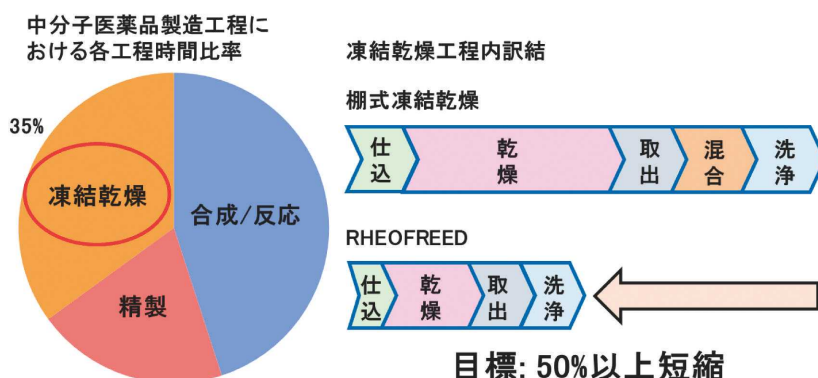


図2 共同開発の目標

GMP 準拠・DI (Data Integrity, データ完全性) 対応・自動化に対応すべく取組んでいる。

3. 攪拌式凍結乾燥機 RHEOFREED について

攪拌式凍結乾燥機 RHEOFREED の特長は、凍結粉体を混合・攪拌しながら乾燥することで

- 1) 粒子表面からの乾燥
- 2) 伝熱面更新による伝熱促進
- 3) 昇華蒸気の拡散抵抗低減
- 4) 製品の均質化, 粉末化

を図るものである。³⁾

棚式凍結乾燥機では、乾燥が進むにつれて乾燥層が抵抗となり昇華面の圧力が上昇するため、製品が再融解（コラプス）しないように乾燥速度を抑制する必要がある。それに対し、RHEOFREED では、混合・攪拌により乾燥層が剥離することで昇華面が常に粒子表面となるため、直接昇華面に熱を与えることができ、さらに伝熱面が常に更新されることで伝熱が促進され、乾燥時間の短縮、また攪拌による製品の均質化を図ることができる。

また乾燥層が昇華蒸気拡散の妨げになることがなく、乾燥機内圧力や製品温度を常時モニタリングできるので、製品状態の把握やコラプス防止の制御も可能で、攪拌により粉末状の製品を得ることができる。

攪拌式凍結乾燥機 RHEOFREED の中で、設置面積の削減、更なる乾燥時間の短縮を志向し、今回は攪拌翼により内容物の攪拌を行うミキサータイプ (PV Type) を用いて検証を行った。

3.1 PV Type の構造

当社の粉体混合乾燥機である PV ミキサーを凍結乾燥機に応用した RHEOFREED PV Type の概略図を図 3 に示す。⁵⁾

PV ミキサーは外部にジャケットを有した逆円錐型容器内部に、内壁面に沿って傾斜パドル翼を多段

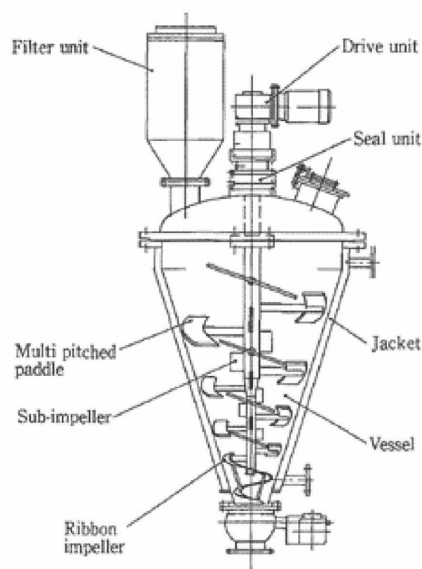


図 3 RHEOFREED PV Type の装置概要

に配置したもので、この攪拌翼を回転することで内容を全体的に循環混合させることで短時間に混合乾燥が行える粉体混合乾燥機である。

3.2 プロセスフローの概要

RHEOFREED PV Type のプロセスフローを図 4 に示す。基本的なユニットは CDB Type と同様で、冷媒循環装置、RHEOFREED 本体、コールドトラップと真空ポンプである。新たに、特殊なノズルを開発し RHEOFREED 本体内で凍結粉を作製することを可能とした。乾燥後の製品は、粉末の状態で排出口から回収可能であり、棚式凍結乾燥後の粉碎混合工程が不要である。

3.3 凍結機構

凍結粉を作製する凍結用ノズルを開発した。このノズルは液の流路が凍結によって閉塞せず、またノズル表面に凍結した氷も剥離できる特殊なノズルを採用している。水溶液の場合、RHEOFREED 本体内を 3 重点以下の圧力に保ちながら噴霧することで、噴霧した液滴内の一部が蒸発し液滴の熱が奪わ

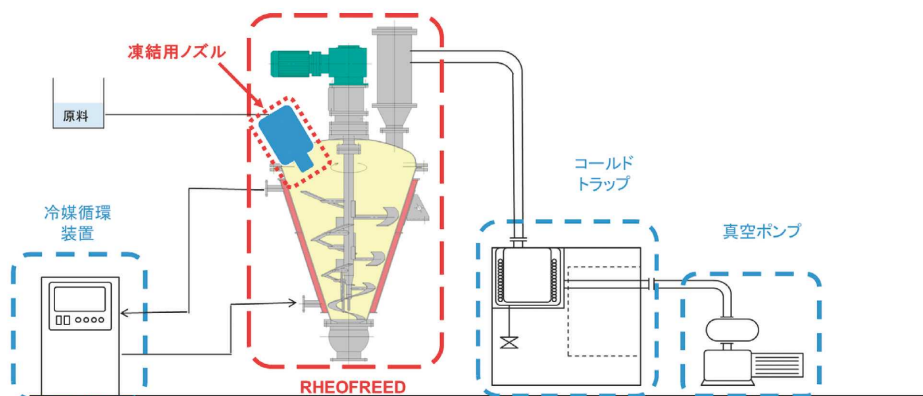


図 4 RHEOFREED PV Type のプロセスフロー

れることで瞬間的に凍結し、攪拌翼によって攪拌されながら乾燥が進んでいく（図5）。

3.4 PV Type と CDB Type の比較

PV TypeにはCDB Typeと比べ下記メリットがある。

- ・設置面積が小さい

CDB Typeは容器回転を支える架台が必要なため横に長く、PV Typeは逆円錐型で高さ方向に長い凍結乾燥機であるため、同液量を仕込む場合、設置面積を抑えることができる。

- ・乾燥時間がCDB Typeより短い

CDB Typeは容器の回転によって内容物をマイルドに攪拌することで混合乾燥を行うが、大型機では壁面付近の流動性が低下し、内面側境膜伝熱係数が低下する傾向にある。それに対しPV Typeは、攪拌翼によって内容物を全体的に攪拌することで、大型機でも壁面付近の流動性が変わらずスケールアップ機も内面側境膜伝熱係数は低下しないことから、CDB Typeと比べてスケールアップ機の乾燥時間をより短くすることができる。

- ・凍結から排出まで、自動で運転が可能

PV Typeは対象物を溶液の状態ですべての容器内に噴霧し凍結させ、所定液量を送液しながら凍結乾燥を開始し、乾燥終了後、下部の排出口から乾燥粉を排出するため自動化が容易である。CDB Typeは液を送液し凍結することは可能だが、容器が回転するため、乾燥開始時に送液配管を外す作業が必要である。

PV Typeのような攪拌翼を内蔵した機器には一般に、2つのデメリットがある。

- ・製品回収性および洗浄性が悪い
- ・粉体に与えるせん断力が強い

内部に攪拌翼があるため、付着箇所が増えることで回収性は悪くなる。また洗浄においても、攪拌翼があることで視認性が劣り、下部まで十分確認することと翼裏面の洗浄が困難である。またパドルのエッジ部でのせん断力が強く、凝集物を解砕し均一な

凍結用ノズル



図5 凍結粉作製 / 乾燥状況

混合が行える反面、製品粒子を破壊する恐れがある。

しかし、本機の医薬品製造への適用に当たっては、以下の通り洗浄性および製品品質について問題はないと考えられる。

- ・満液に近い状態で洗浄が可能のため、溶剤や水を満たしての洗浄に適している
- ・対象とする微粉状医薬品では、粒子破壊もなく品質への影響はないことが確認された

4. RHEOFREED PV Type と 棚式凍結乾燥機の比較

設置面積を抑えることができ、より乾燥時間を短縮可能なPV Typeを対象として、棚式との比較試験をペプチスター社と行った。有機溶媒を10%含んだ含液率99%のペプチド溶液600gを原料として、乾燥時間および乾燥粉について比較した。各運転条件を表1に示す。

4.1 試験結果

棚式とRHEOFREED PV Typeを比較した結果を表2に示す。棚式凍結乾燥機では凍結9時間、1次乾燥86時間、2次乾燥1時間の計96時間を要した。それに対しRHEOFREEDでは凍結1時間、1次乾燥4時間、2次乾燥14時間の計19時間で乾燥が終了した。攪拌翼による高効率な攪拌によって粒子の伝熱面が常に更新されることで77時間の大幅な乾燥時間短縮を確認できた。

表1 棚式凍結乾燥機 RHEOFREED PV Type 運転条件

	凍結工程	1次乾燥	2次乾燥
棚式凍結乾燥	-40℃	0℃	25℃
RHEOFREED PV Type	減圧下で噴霧	0℃	20℃

表2 棚式凍結乾燥機 RHEOFREED PV Type 乾燥試験結果

	凍結工程	1次乾燥	2次乾燥	計
棚式凍結乾燥	9時間	86時間	1時間	96時間
RHEOFREED PV Type	1時間	4時間	14時間	19時間

4.2 乾燥粉の製品品質評価

RHEOFREEDでは減圧下に原料を供給することで、原料中の一部も溶液を蒸発させることでその潜熱で原料を凍結させる方法を採用しており、また急速な凍結乾燥を行うため、この操作の製品品質への影響を確認した。結果を表3に示す。通常の品質確認方法であるHPLC (High Performance Liquid Chromatography, 高速液体クロマトグラフ)を用いて原料および乾燥製品のピークの強度比を分析した結果、PV Typeによる乾燥前後で、また棚式凍結乾

燥機による乾燥製品粉との間でクロマトグラム強度比に差異はなく、同凍結方法及び乾燥操作が製品品質に影響しないことが確認できた。

有機溶媒の残留量については、棚式凍結乾燥機では1500ppm程度が限界であったが、RHEOFREEDは162ppmと残留量を約1/10まで大きく低減できる性能を確認した。

棚式凍結乾燥で有機溶媒が残留しやすい理由として次の2点が挙げられる。

- ・凍結溶媒を昇華させる一次乾燥工程において、棚式凍結乾燥ではサンプルの溶解（コラプス）を防止するため加熱棚の温度を低く設定する必要があり、有機溶媒が凍結溶媒から揮発しにくい。
- ・一次乾燥後の仕上げとして不凍水（吸着水）を脱着させるために加熱棚の温度を高く設定する二次乾燥工程において、棚式乾燥機による乾燥粉は、かさ密度が小さく、空隙が多いことから加熱棚から乾燥粉への熱が伝わりにくい。

一方、RHEOFREEDは攪拌することで絶えず凍結粒子の伝熱面を更新し、粒子内部まで熱を伝えることができるため、有機溶媒を揮発させやすく有機溶媒の残留量を大きく低減できるものと考えられる。

乾燥製品のかさ密度は棚式凍結乾燥機33 g/Lに対しRHEOFREEDは200 g/Lと大きく、製品容積が低減することで後工程でのハンドリング性が向上、また、凍結乾燥操作のみで粉末状の製品が得られることで、後工程の粉碎工程が不要になるなど、後工程のシンプル化が期待できる。

表3 品質評価

	乾燥時間	かさ密度	有機溶媒残留量	凍結乾燥前後の成分
棚式凍結乾燥	96時間	33 g/L	1 500 ppm	同じ
RHEOFREED	19時間	200 g/L	162 ppm	
改善率	80% 短縮	6.1倍	約1/10	—

むすび

棚式凍結乾燥機とRHEOFREED PV Typeでペプチド溶液600 gの凍結乾燥を行い、乾燥時間と乾燥粉の品質を比較した。その結果、RHEOFREED PV Typeでは、凍結乾燥と同等の成分を維持した上で以下のメリットを得ることができた。

- ①棚式凍結乾燥と比べて乾燥時間の80%短縮
- ②乾燥製品の残留有機溶媒量が大幅に低下することによる安全性向上
- ③乾燥製品の容積低減によるハンドリング性向上

上、乾燥製品の粉末化による粉碎工程の省略と当初の想定した乾燥時間短縮以外の効果も確認できた。

現在、ペプチスター株式会社に3 kg溶液を凍結乾燥可能なRHEOFREED PV Typeテスト機（図6）を設置し実証試験を継続しており、様々な原料液に関して乾燥時間や品質への影響を確認するとともに、回収率向上や、GMPに準拠できるように改良を行っている。

本稿では凍結乾燥製品の生産コスト低減や品質向上に着眼したPV Typeを主体に報告したが、CDB Typeについても自己凍結機構を加えた医薬品向けの改良に目途が立っており、別の機会に報告することとした。

当社が掲げる「カーボンニュートラル対応次世代プロセス機器の実用化」の一翼を担う、次世代の凍結乾燥機RHEOFREEDを開発、実用化することで、乾燥時間の大幅短縮による生産コスト削減だけでなく、消費エネルギー低減によってカーボンニュートラルに貢献していきたい。本検討において、機器の設置、ペプチド溶液の提供、乾燥粉の分析、凍結乾燥に関し多大な助言を頂きました、ペプチスター社に心よりお礼申し上げます。



図6 テスト機

[参考文献]

- 1) 竹井一剛ほか：クリーンドライヤ「N-CDB」, 神鋼環境ソリューション技報, Vol.11(2015), p.30-36
- 2) 椿野直樹ほか：凍結乾燥への攪拌式真空乾燥機の適用, 神鋼環境ソリューション技報, Vol.14(2017), p.32-37
- 3) 小川智宏ほか：攪拌式凍結乾燥機の開発, 神鋼環境ソリューション技報, Vol.15(2019), p.33-37
- 4) 岸 勇佑ほか：攪拌式凍結乾燥機 RHEOFREED による乾燥工程の高効率化～棚式凍結乾燥機より優れた乾燥性能～, 神鋼環境ソリューション技報, Vol.17(2020), p.20-25
- 5) 半田裕利ほか：PV ミキサーの紹介, 神鋼パンテック技報, Vol.43(2000), p.73-81