

実生産を目的としたフロープロセス

Allied Laboratories Co., Ltd.

アライドラボラトリーズ株式会社

代表取締役社長 栗田 壮太

Bridging Science Toward Business



連続生産に対する疑問・課題

FAQ

- 適用できるプロセスが限られているのでは？
- 反応だけを連続化しても、晶出、濾過、乾燥など後処理はどうする？
- 工程分析、品質管理がネックになるのでは？
- 洗浄や清浄化確認の方法は？
- バッチの定義が不明確では？
- 医薬品生産向けにGMP対応が困難では無いか？
- マイクロリアクターは使っているが、スケールアップは可能か？
- バッチで問題なく実施できるのにフローに変更するメリットは？



Bridging Science Toward Business

連続生産プロセスのチャレンジ

適用できるプロセスが限られているのでは？ メリットとデメリット

- フロープロセスが困難・不適な反応とは？
 - 原料および製品が溶解しない、あるいは不溶解物を析出するプロセス (Clogging)
 - 非常に高粘度の原料・反応物 (Pressure loss)
 - 加熱によっても反応進行速度が低いプロセス (Residence time)
 - 気液二相(三相)反応で気体の要求体積が高い反応
- フロープロセスのメリットを期待できない反応とは？
 - フロープロセスが適用できない反応??
- 困難・不適な反応への対応策
 - 流速・溶媒選択による不溶解性中間体の微粒子化
 - 微粒子触媒、球状触媒の採用とリサイクル
 - 高粘度物質に適したリアクター設計 (Spin disk reactor)
 - Residence timeを延長するバッファー、チューブなどの装置設計
 - 気液多相反応に適したリアクター設計 (Loop reactor)
- Challenge???

実生産に対する要求事項

ラボ機とのコンセプトの相違

2. プロセスの観点から

• 連続運転

- 自動化を念頭に置いた開発
- **プロセスモニタリング**
- ソリッドハンドリングの回避、固体析出制御
- デポジットの制御（過負荷試験など）
- 材料特性の確認
- 静電気対策（混合溶媒、バブル発生制御 etc.）

• 本質安全(Inherent Safety)

- 起動、停止時の**定常領域外での挙動**確認と対策

• 法適合

- 気体が介在する場合（高圧ガス取り締まり法適合範囲）⇒機材、配管、検査、点検などにインパクト（BuLi、カーボネート、アジドなど加圧されたリアクター系内でガスを発生するプロセスにも注意）



フロープロセスの特性上、プロセス開発においては高濃度、高温、高速のプロセスの限界条件にチャレンジするため、独自のアプローチが要求される

⇒ バッチプロセスでは忌避されてきた条件にチャレンジ
(リバースアプローチ)

Bridging Science Toward Business



連続生産のプロセス開発

フロープロセスパイロット設備



GMP生産へのCPP確立とパイロット製造は7週間

フロープロセスのCPP

- Molar ratio
- Residence Time = Feed rate
- Concentration ↑
- Temperature ↑

ダウンストリームプロセスとの最適化

モニタリングデータとEnd point analysisの整合

許容プロセスパラメーターの確立 ⇒ フィードバック許容範囲

エンジニアとの共同開発、システムコンセプトのデザイン

フロープロセスのCPPはバッチプロセスと比較し非常にシンプル

⇒ Static reaction stage (反応場では条件が時間に非依存)

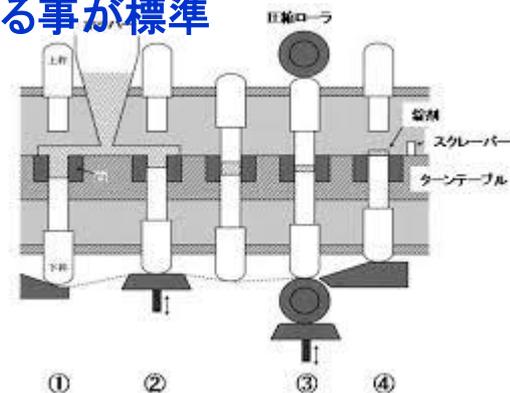
変数が少ない点は開発過程のスピードアップという利点と同時に、最適化への許容変数が少ないという短所でもある

Bridging Science Toward Business

連続生産プロセスへのヒント

プロセスモニタリング

- バッチプロセスでは「反応の進捗を」サンプリングによるIPCでモニターする事が標準
 - HPLC, GC等分離分析により「モノが見える」安心感
 - オンラインモニタリングでは「モノが直接見えない」から不安？
 -



錠剤製造の例

バルク量の原料顆粒を供給し、連続的にフィードして数万錠の錠剤を生産する打錠工程は「1バッチ」と呼ばれながらも「連続生産プロセス」と考えられるのでは？
(バッチ反応に例えると、1バッチ=1打錠？)

運転中に行う定期的サンプリングは「反応の進捗」ではなく、連続して製造されている製品を分析している点でバッチ反応のIPCとコンセプトが異なる



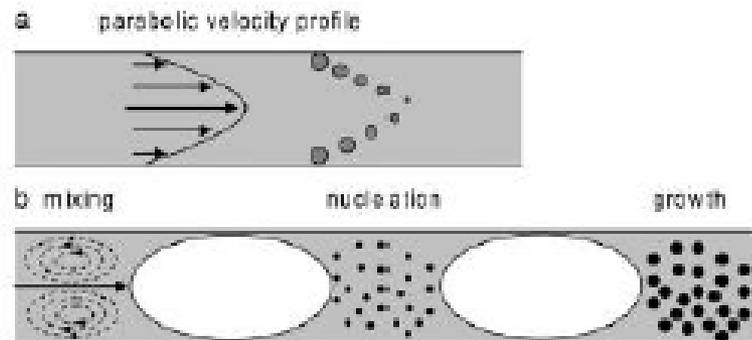
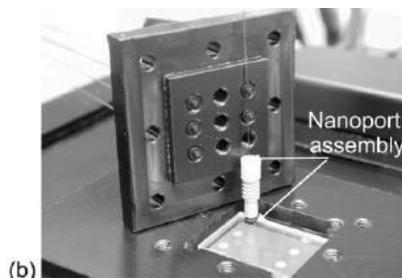
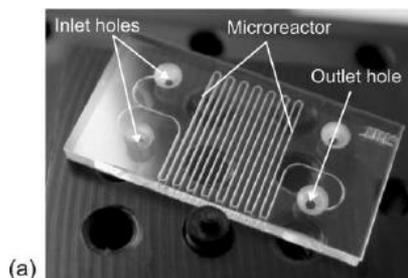
フロープロセスでは反応の進捗を直接「モノを見て判定したい」という呪縛から離れるべき

Bridging Science Toward Business

連続生産プロセスへのヒント

スケールアップ

- 熱交換効率の低下 ↓
- 流体挙動の変化
- 表面エネルギーの影響



Fluid dynamicsの「基本」を理解する
(エンジニアの視点)

Bridging Science Toward Business

